



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOĞİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

LAPAROSKOĞİK KOLESİSTEKTOMİ  
OPERASYONU UYGULANAN HASTALARDA  
KETAMİN VE DEKSMEDETOMİDİNİN  
POSTOPERATİF AĞRI AÇISINDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Şahin KANDEMİR  
(Uzmanlık Tezi)

DİYARBAKIR  
2024





T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOĞİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ  
OPERASYONU UYGULANAN HASTALARDA  
KETAMİN VE DEKSMEDETOMİDİNİN  
POSTOPERATİF AĞRI AÇISINDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**Dr. Şahin KANDEMİR**  
(Uzmanlık tezi)

**TEZ DANIŐMANI:  
DOÇ. DR. ERHAN GKŐEK**

**DIYARBAKIR  
2024**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının tamamlanmasında emeği geçen herkese en derin Őukranlarımı sunmak isterim.

Öncelikle, akademik rehberliği ve sabrıyla beni her zaman daha iyisini yapmaya teşvik eden danışman hocam Doç. Dr. Erhan Gökçek'e; uzmanlık eğitimim süresince desteğini, bilgi ve becerilerini paylaşan, eğitimci ve öğretici kimliğiyle bana yol gösteren Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Sedat Kaya'ya; tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini, sabrını ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Cem Kıvılcım Kaçar, Doç. Dr. Mustafa Bıçak, Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan Yürekli, Uz. Dr. Osman Uzundere, Uz. Dr. Fatma Acil hocalarıma minnettarım. Bilgi ve tecrübelerinizle yol göstericim oldunuz.

Araştırma süresince yanımda olup bana sürekli destek olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Varlıkları, sevgileri ve anlayışlarıyla her zaman güç veren anne ve babama; sabırları ve motivasyonları için kardeşlerime minnettarım.

Arkadaşlarım, sizlere de özel bir teşekkür borçluyum. Hem akademik hem de sosyal hayatımda bana destek olan, zor zamanlarımda yanımda olan herkese teşekkür ederim. Birlikte geçirdiğimiz zamanlar ve paylaştığımız tecrübeler, bu süreci çok daha anlamlı kıldı.

**Dr. Şahin Kandemir**  
**Diyarbakır-2024**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
1.1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 AMELİYAT SONRASI AĞRI KONTROLÜ.....	3
2.1.1.Giriş.....	3
2.1.3 Endikasyonlar.....	5
2.1.4 Kontrendikasyonlar.....	5
2.1.5 Ekipman.....	5
2.1.6 Komorbid Durumlar.....	6
2.1.7 Teknik veya Tedavi.....	7
2.1.8 Komplikasyonlar.....	9
2.1.9 Klinik Önem.....	10
2.1.10 Ağrının Değerlendirilmesi.....	10
2.1.10.1 Görsel Analog Skala (VAS) .....	11
2.1.10.2 Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (NRS) .....	12
2.2 KETAMİN.....	13
2.2.1 Giriş.....	13
2.2.2 Endikasyonlar.....	13
2.2.3 Etki Mekanizması.....	15

2.2.4 Uygulama.....	16
2.2.6 İlaç Etkileşimleri.....	19
2.2.7 Kontrendikasyonlar.....	20
2.2.8 Toksikoloji.....	21
2.3 DEKSMEDETOMİDİN.....	22
2.3.1 Endikasyonlar.....	22
2.3.2 Etki Mekanizması.....	24
2.3.3 Uygulama.....	24
2.3.4 Yan Etkiler.....	25
2.3.5 Kontrendikasyonlar.....	25
2.3.6 Toksikoloji.....	25
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Seçimi.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>

## KISALTMALAR

<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DPQ</b>	Dartmouth ağrı soru formu
<b>EA</b>	Emergence Agitasyon
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FS</b>	Yüz ifadesi skalası (Face Scale)
<b>JCAHO</b>	Sağlık Kuruluşları Akreditasyon Birliği
<b>İM</b>	İntramüsküler
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>MPQ</b>	Mc Gill Melzack ağrı soru anketi
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NRS</b>	Sayısal ölçüm skalası (Numerical Rating Scale)
<b>NSAİİ</b>	Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar
<b>PACU</b>	Post-anesthesia Care Unit
<b>PCA</b>	Patient Controlled Analgesia
<b>SAS</b>	Sedasyon Ajitasyon Skoru
<b>VAS</b>	Visüel Analog Skala
<b>VDS</b>	Sözel kategori ölçeği (Verbal Descriptor Scales)
<b>YBÜ</b>	Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1: ASA Oranları.....	30
Tablo 4.2: Gruplardaki hastaların genel özellikleri .....	31
Tablo 4.3: Komorbiditelerin gruplara göre dağılımı.....	32
Tablo 4.4: Cerrahi ve Anestezi süreleri.....	32
Tablo 4.5: Kan basıncı değerleri.....	33
Tablo 4.6: Kalp atım hızları.....	34
Tablo 4.7: Riker Sedasyon-Ajitasyon skorunun gruplar arası karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.8: NRS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.9: VAS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.10: Gruplar arası Ek analjezi ihtiyacı ve Tramadol miktarı.....	40
Tablo 4.11: Tüketilen remifentanil miktarının gruplar arası karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.12: Gruplar arası memnuniyet skoru karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.13: Riker Sedasyon-Ajitasyon skorunun gruplar arası karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.14: Bulantı-Kusma durumunun gruplar arası karşılaştırılması.....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Ağrının spinal ve supraspinal yolakları.....	4
Şekil 2.2: Görsel Analog Skala (VAS).....	12
Şekil 2.3: Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS).....	12
Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı .....	29
Şekil 4.2: Yaş dağılım Histogramı.....	29
Şekil 4.3: Sigara İçme Oranı.....	30
Şekil 4.4 :Kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı.....	34
Şekil 4.5: NRS skorlarının gruplar arası dağılımı.....	37
Şekil 4.6: VAS skorlarının gruplar arası dağılımı.....	39

## ÖZET

**Amaç:** Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında ketamin ve deksmedetomidinin postoperatif analjezik etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif gözlemsel çalışmada Akademik Etik Kurul onayı alındıktan sonra laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan, 18-65 yaşları arasındaki 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar 20'şer kişilik üç gruba ayrılmış. Grup 1'deki hastalara 0.5 mg/kg bolus sonrası, 10 µg/kg/dakika dozunda ketamin infüzyonu verildi. Grup 2'deki hastalara 1 µg/kg bolus sonrası 0.5 µg/kg/saat dozunda deksmedetomidin infüzyonu verildi. Grup 3'teki hastalara ise salin infüzyonu verildi. Ameliyat sonrası ilk 24 saat boyunca hastaların Visual Analog Skala (VAS) skorları, ağrı skorları (numeric rating scale, NRS), kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri, tüketilen analjezik miktarı, postoperatif bulantı ve kusma ile hasta memnuniyeti kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri ile intraoperatif ve postoperatif verileri SPSS kullanılarak analiz edildi ve  $p \leq 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Gruplar arası VAS skoru karşılaştırıldığında postoperatif 0, 2, 6 ve 12. saatlerde Ketamin ve Deksmetomidin Grubunun, Kontrol Grubuna göre daha düşük VAS değerlerine sahip olduğu görüldü. NRS skoruna bakıldığında da aynı zaman dilimlerinde ketamin ve deksmedetomidin alanlarda daha düşük değerler tespit edildi. Postoperatif 24. saatte ise gruplar arası VAS ve NRS skoru bakımından fark görülmeydi. Postoperatif dönemde verilen tramadol miktarının da ketamin ve deksmedetomidin alanlarda daha az olduğu görüldü. Ancak ketamin ile deksmedetomidin arasında değerlendirilen bu parametrelerde fark görülmeydi.

**Sonuç:** Ketamin ve deksmedetomidin alan hastaların postoperatif ağrı skorları ve ek analjezi ihtiyaçlarının daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak ketamin ve deksmedetomidinin birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, Anestezi, Ketamin, Deksmetomidin

## ABSTRACT

**Objective:** The aim was to investigate the postoperative analgesic efficacy of ketamine and dexmedetomidine in laparoscopic cholecystectomy operations.

**Materials and Methods:** In this prospective observational study, after obtaining approval from the Academic Ethics Committee, 60 patients aged 18-65 years who were scheduled for laparoscopic cholecystectomy were included. The patients were divided into three groups of 20 each. Patients in Group 1 received a ketamine infusion at a dose of 0.5 mg/kg bolus followed by 10 µg/kg/min. Patients in Group 2 received a dexmedetomidine infusion at a dose of 1 µg/kg bolus followed by 0.5 µg/kg/hr. Patients in Group 3 received a saline infusion. For the first 24 hours postoperatively, the patients' Visual Analog Scale (VAS) scores, pain scores (numeric rating scale, NRS), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial pressure (MAP) values, the amount of analgesic consumed, postoperative nausea and vomiting, and patient satisfaction were recorded. The demographic characteristics and intraoperative and postoperative data of the patients were analyzed using SPSS, and values of  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** When comparing the VAS scores between the groups, it was observed that the Ketamine and Dexmedetomidine Groups had lower VAS values at 0, 2, 6, and 12 hours postoperatively compared to the Control Group. Similarly, lower NRS values were found in the ketamine and dexmedetomidine groups during the same time periods. However, no difference was observed between the groups in terms of VAS and NRS scores at 24 hours postoperatively. The amount of tramadol administered postoperatively was also found to be lower in the ketamine and dexmedetomidine groups. However, no difference was found between ketamine and dexmedetomidine in the evaluated parameters.

**Conclusion:** Ketamine and dexmedetomidine were found to be effective for the analgesic needs of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy surgery. The study concluded that patients receiving ketamine and dexmedetomidine had

lower postoperative pain scores and additional analgesia needs. However, no superiority between ketamine and dexmedetomidine was detected.

**Keywords:** Pain, Anesthesia, Ketamine, Dexmedetomidine





# 1.GİRİŞ

## 1.1 GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı kontrolü, akut cerrahi sonrası ağrının olumsuz sonuçlarını azaltmayı ve hastanın normal işlevine sorunsuzca geri dönmesine yardımcı olmayı hedefler. Opioid uygulamaları akut postoperatif ağrı için birincil tedavi olarak gelenekselleşmiştir. Ancak, opioid kötüye kullanımıyla ilişkili morbidite ve mortalitedeki son artış, multimodal yaklaşımı vurgulayan ağrı tedavi stratejilerini geliştirmeye yönelik daha fazla araştırma çabası taleplerini artırmıştır (1,2). Ketamin ve Deksmetomidin, alternatif analjezik ajanlar olarak seçilmektedir.

Ketamin, akut postoperatif ağrıda analjezi sağlamak için dissosiyatif anestezi ajan olarak kullanımı onaylanmıştır. Son yıllarda, kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS), nöropatik ağrı ve diğer dirençli kronik ağrı durumları gibi kronik ağrı sendromları için opioid dışı bir alternatif olarak kullanılmıştır (3,4).

Deksmetomidin, anestezi pratiğinde sıkça kullanılmaktadır. Çeşitli operasyonlar için prosedürel sedasyon amacıyla kullanılır. Deksmetomidin, genel anestezi sırasında da bir yardımcı infüzyon olarak kullanılır. Deksmetomidinin postoperatif ağrıyı, postoperatif opioid kullanımını ve bulantıyı azalttığına dair kanıtlar vardır (5).

Laparoskopik kolesistektomi, minimal invaziv bir cerrahi işlem olup hastalıklı safra kesesinin alınması için kullanılmaktadır. Bu teknik, esasen 1990'ların başından itibaren rutin kolesistektomiler için açık tekniği yerini almıştır. Şu anda, laparoskopik kolesistektomi; kolesistit (akut/kronik), semptomatik kolelitiazis, biliyer diskinezi, akalküloz kolesistit, safra taşı pankreatiti ve safra kesesi kitlesi/polipleri tedavisi için belirtilmiştir (6).

Laparoskopik kolesistektomi sonrasında hastaların konforu amacıyla farklı analjezik teknikleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Nöroaksiyel anestezi, periferik sinir blokları ve ilaç infüzyonları bu tekniklerden bazılarıdır. Bu amaçla çalışmamızda, laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalara, intraoperatif Ketamin ve Deksmetomidin ilaç infüzyonları uyguladık. Bu çalışma ilaçların; ağrı skoru (NRS, numeric rating scale), görsel analog skoru (VAS),

ajitasyon skoru (SAS), hasta memnuniyeti, postoperatif bulantı-kusma, ek analjezik ihtiyacı, intraoperatif ve postoperatif hemodinami üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AMELİYAT SONRASI AĞRI KONTROLÜ

#### 2.1.1.Giriş

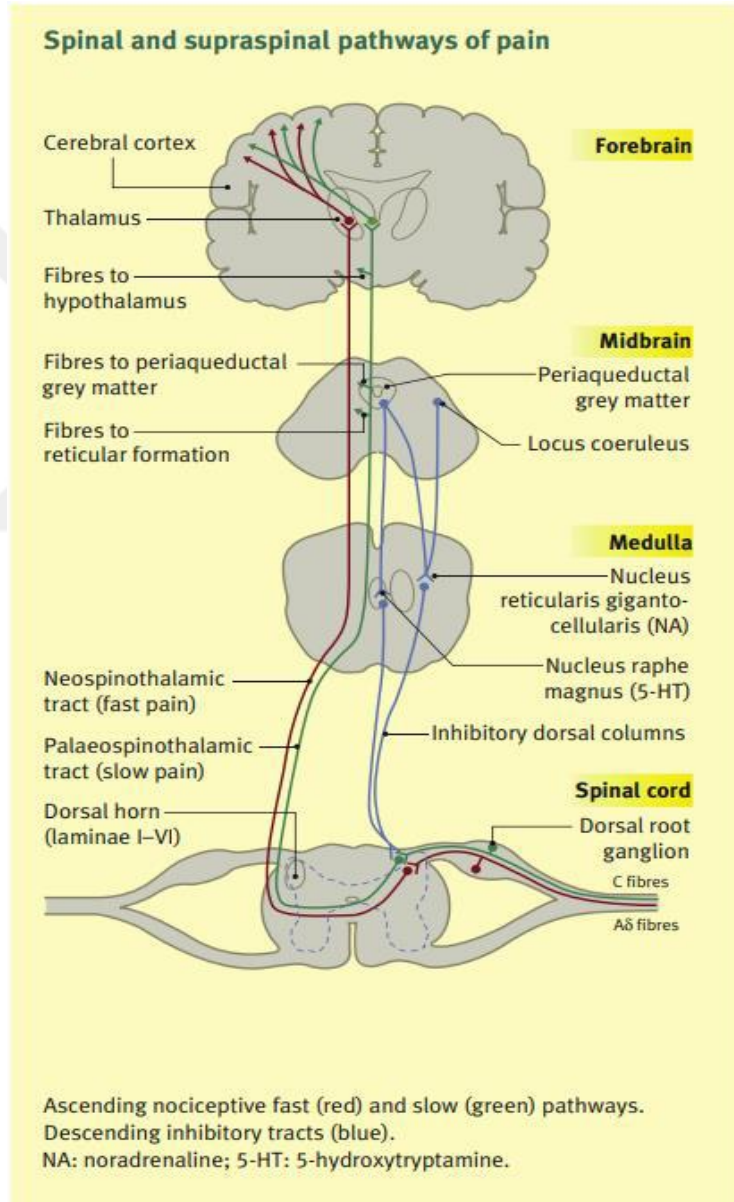
Postoperatif ağrı kontrolü, akut cerrahi sonrası ağrının olumsuz sonuçlarını azaltmayı ve hastanın normal işlevine sorunsuzca geri dönmesine yardımcı olmayı hedefler. Opioid uygulamaları akut postoperatif ağrı için birincil tedavi olarak gelenekselleşmiştir. Ancak, opioid kötüye kullanımıyla ilişkili morbidite ve mortalitedeki son artış, multimodal yaklaşımı vurgulayan ağrı tedavi stratejilerini geliştirmeye yönelik daha fazla araştırma çabası taleplerini artırmıştır (7). Bu çabalar, ağrı algısının öznel doğası nedeniyle yeterli ağrı kontrolünün sağlanabilmesini daha da karmaşık hale getirerek zorluğunu kanıtlamıştır. Ayrıca, belirli hasta komorbiditeleri ve sosyal faktörler, hastaların artan ağrı algısına sahip olmalarına yatkın hale getirebilir (8).

Cerrahi işlem uygulanan vakaların yaklaşık %75'i akut postoperatif ağrı yaşar, bu ağrı genellikle orta-yüksek şiddettedir (9). Cerrahi işlem uygulananların yarısından azı yeterli postoperatif ağrı rahatlama bildirilmektedir (8). Bu oran, yetersiz postoperatif ağrı kontrolünün, hastalar arasında postoperatif dönemde olumsuz fizyolojik etkilerle sonuçlanabileceği ve bu durumun prosedürle ilişkili kronik ağrının gelişme riskini artırabileceği anlamına gelir (10). Şiddetli kalıcı postoperatif ağrı yetişkinlerin %2'si ile %10'u arasında etkiler (11). Ağrı kontrolünü zorlaştıran sorunlardan biri, terapinin daha iyi ağrı rahatlama sağlayacak şekilde ayarlanmasına yardımcı olacak ağrı seviyesi gözetleme protokolleri veya müdahale rehberlerinin eksikliğidir (11).

#### 2.1.2 Anatomi ve Fizyoloji

Afferent nöral yollar ağrı hissini aracılık eder (12). Akut postoperatif ağrı, nosiseptif, inflamatuvar veya nöropatik olarak kategorize edilir. Nosiseptif ağrı uyarıları, miyelinsiz C lifleri, ince miyelinize A-delta lifleri ve miyelinize A-beta lifleri ile taşınır. Genellikle bu tür ağrı, doğrudan intraoperatif doku hasarı (örneğin, bir cilt insizyonu yapmak) gibi zararlı uyarılar sonucu gelişir. İnflamatuvar ağrı, nosiseptif liflerin sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımına yanıt olarak

duyarlı hale gelmesiyle meydana gelir. İnflamatuar ağrının klinik tezahürü, inflamasyonun 4 klasik belirtisini (ağrı, ısı, eritem ve şişlik) içerebilir. İnflamatuar ağrı, saatlerden günlere kadar değişebilen süre boyunca tezahür edebilir ve çoğunlukla reversibledir. Nöropatik ağrı, nöronların (örneğin, periferik sinirler) hasar görmesiyle sonuçlanır ve ağrı, artan aksonal uyaranlara hassasiyet nedeniyle oluşur. Nöropatik ağrı, postoperatif dönemde ortaya çıkabilir ve kronik postoperatif ağrı olarak devam edebilir (13).



Şekil 2.1: Ağrının spinal ve supraspinal yolları (14)

Postoperatif ağrı, somatik veya viseral olarak da karakterize edilebilir. Somatik ağrı bölümü, daha lokalize, keskin bir kaliteye katkıda bulunan deri altı ve derin dokuda bulunan zengin nosiseptif miyelinize, hızlı ileten A-beta liflerinden oluşur (9,13). Viseral ağrı bölümü, birden fazla visera boyunca yayılan miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinize A-delta liflerinin bir ağrıdan oluşur ve omuriliğe girmeden önce bir araya gelir. Ayrıca, viseral afferent lifler, omuriliğin dorsal köküne girişlerinden önce otonom gangliyalara yakın çalışır. Viseral nosiseptif liflerin bu karakteristik özellikleri, otonom reaksiyonlarla birlikte daha yaygın ve zayıf lokalize edilen bir ağrı desenine katkıda bulunur (13). Ağrı yönetimi için geliştirilen terapötik müdahaleler, çeşitli mekanizmalarla afferent ağrı yolunu hedef alır. Örneğin, ağrı reseptör aktivitesini antagonize etmek veya pro-inflamatuar mediyatör üretimini bloke etmek (12,15)

### **2.1.3 Endikasyonlar**

Hastanın komorbiditeleri ve sosyal faktörlerine özel olarak uyarlanmış postoperatif ağrı yönetimi, postoperatif opioid kullanımının minimale indirilmesi, hastanede tedavi görülen sürenin kısaltılması ve preoperatif anksiyetenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (8).

### **2.1.4 Kontrendikasyonlar**

Hastanın kullanılan farmakolojik ajanlara karşı alerjik reaksiyon geçmişi varsa, postoperatif ağrı kontrolü için kullanılan bu ilaçlar kontrendikedir. Kardiyovasküler olay riskinin artması nedeniyle, koroner arter için bypass operasyonu uygulanan hastalarda nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar kontrendikedir (8).

### **2.1.5 Ekipman**

Girişimsel postoperatif ağrı rahatlamaının uygulandığı tekniklerde kullanılan ekipman:

- Periferik intravenöz (IV) erişim
- Steril cilt hazırlığı
- Steril alan

- Vital işaret izleme: nabız oksimetre, telemetri ve invaziv olmayan kan basıncı izleme
- Resüsitasyon ekipmanı: oksijen kaynağı, hava yolu malzemeleri, emiş, resüsitasyon ilaçları ve defibrilatör
- Ultrason makinesi
- Anestezik ilaç
- Hollow iğneler: gauge, şekil ve uzunluk anestezi türüne göre değişir (örneğin, eğimli iğneler, spinal iğneler)
- Periferik sinir stimülatörü

Hasta kontrollü analjezi pompalarının kurulumunda kullanılan ekipman:

- Periferik IV erişim
- Hasta kontrollü analjezi pompası cihazı
- Salin ile hazırlanmış IV tüpü
- Karbon dioksit dedektörü kanülü
- Narkotik ilaç

### **2.1.6 Komorbid Durumlar**

Obezite, bu popülasyonda opioid kullanımını zorlaştırır. Uyku apnesi ve solunum depresyonu yapabilir. Bölgesel anestezik teknikler ve sedatif analjeziklerden kaçınmak, bu popülasyon arasında tercih edilen analjezik yaklaşımlardır. Kronik ağrısı olan ve rahatlama için opioid tedavisine bağımlı olan hastalar, bazal dozlarını aşan opioidlere ihtiyaç duyacaklardır. Bu popülasyon arasında girişimsel anestezik teknikler ve non-opioid analjezik ajan kullanımını içeren multimodal teknikler önem arz etmektedir (16).

Son opioid salgını göz önünde bulundurulduğunda, bir hastayı opioid kötüye kullanımına yatkın hale getirebilecek risk faktörlerini değerlendirmek de preoperatif analiz içerisinde olmalıdır. Depresyon tanısı olan veya illegal keyif verici ajan kullanım geçmişi bulunan bir hastanın sürekli opioid kullanma riski artmaktadır. (12).

### 2.1.7 Teknik veya Tedavi

Optimal bir ağrı yönetimi için perioperatif dönemde uygulanan birçok müdahale ve yönetim stratejileri vardır. Bunlar, postoperatif dönem ağrısını azaltmak amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir (17). Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA), 2012'de perioperatif ortamda akut ağrı yönetimi için yayınlamış oldukları kılavuzu, Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneği gözden geçirilmiş ve onaylamıştır (18, 19).

Aşağıda, ameliyat sonrası ağrı için multimodal tedavilerin bir listesi bulunmaktadır:

- Sistemik farmakolojik tedavi
- Lokal veya intra-artiküler uygulamalar
- Periferik sinir blokları
- Nöroaksiyal anestezi teknikler
- Farmakolojik olmayan terapiler (örneğin, bilişsel modaliteler, fizik tedavi, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu)

**Sistemik farmakolojik tedavi:** Postoperatif ağrıyı azaltmak için kullanılan birçok ajan vardır. Bunlar arasında; opioidler, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), asetaminofen, steroidler, gabapentin veya pregabalın, IV ketamin ve IV lidokain bulunur. İntramüsküler ilaçlar önerilmez. Opioid ilaçların oral yolla verilmesi, intravenöz yola tercih edilir. Ancak, parenteral ilaç uygulama yolu gerektiğinde (örn., aspirasyon riski, ileus) intravenöz hasta kontrollü analjezi (PCA) önerilir. PCA analjezisi ile, opioid-duyarlı hastalarda opioid ilacın bazal infüzyonundan kaçınılmalıdır. Asetaminofen veya NSAİİ'lerin eklenmesi, opioid tüketimini azaltmakta ve sadece opioid kullanımına göre daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Gabapentin veya pregabalinin, opioid gereksinimlerini azalttıkları bilinmektedir. Ketamin sadece büyük cerrahilerde ve yüksek derecede opioid-toleranslı veya opioid-intoleran hastalarda kullanım içindir. Operasyon sırasında uygulanan IV lidokain infüzyonlarının, etkili bir analjezi sağladığı gözlemlenmiştir (8,20).

**Lokal, intra-artiküler veya topikal teknikler:** Hedeflenen ağrı kontrolü için, periferik sinir blokları, intra-artiküler anestezi ajan enjeksiyonları ve topikal anestezi ilaç uygulamaları gibi birçok yöntem mevcuttur. Yaygın olarak kullanılmayan bu yöntemlerin, uygulamaları yararlı kanıtlara dayanmalıdır (8).

**Bölgesel anestezi teknikler:** Fasiyal düzlem bloğu, bölgesel spesifik anestezi enjeksiyonları veya bazı durumlarda lokal anestezi ajan ile IV opioid ilaç eklenmesi gibi seçenekler sunar. Bu teknikler genellikle bir anestezi uzmanı tarafından ultrason rehberliği altında gerçekleştirilir. Postoperatif ağrı uzun süreli olduğu durumlarda tek enjeksiyon tekniklerine göre sürekli intravenöz (İV) ilaç tercih edilir. İntraplevral analjezi, az kanıt bulunması ve plevral alanda yüksek sistemik emilim nedeniyle ilaç toksisitesi riskinin artması sebebiyle ağrı kontrolü için önerilmez (8,21,22,23).

**Nöroaksiyel anestezi teknikler:** Bu genellikle lokal anestezi ile veya IV opioid ilaç eklenmesiyle yapılan epidural enjeksiyonu; ayrıca intratekal (spinal) opioid ilaç enjeksiyonunu da içerebilir. Bu teknikler rutin olarak büyük torasik ve abdominal işlemler, sezaryen kesimleri ve kalça ile alt ekstremiteler cerrahilerinde uygulanmaktadır. Özellikle kalp veya akciğer komplikasyonları veya ileus riski olan hastalarda yararlı olabilirler. (8).

**Nonfarmakolojik terapiler:** Ağrı kontrolünde kullanılan nonfarmakolojik terapiler arasında bilişsel ve mekanik modaliteler gibi transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu bulunur (8).

### **2.1.8 Komplikasyonlar**

Eksik akut ağrı yönetimi, yaşamını idame ettirecek aktivite kabiliyetinde azalma, uyku bozuklukları, düşük ruh hali ve azalmış cinsel istek gibi birçok olumsuzla sonuçlanabilir. Etkin olmayan akut ağrı yönetimi, hasta sağlığını kötü etkilemenin yanı sıra ağrının kronikleşme ihtimalini arttırabilir (24).

Opioid ajan kullanımı somnolans, sedasyon, solunum depresyonu, idrar tutukluğu, bulantı/kusma, ileus veya kaşıntıya neden olabilir (24). Opioid aşırı dozu ölüm veya sakatlıkla sonuçlanabilir (12). Opioid ilaç kullanımı, hastanın madde kullanım bozukluğu gelişme riskini arttırabilir. Opioid çekilmesinin erken belirtileri

arasında anksiyete, huzursuzluk, uykusuzluk, gözyaşı akması, terleme, burun akıntısı ve kas ağrıları bulunur. Opioid çekilmesinin geç belirtileri daha şiddetli olabilir ve ishal, bulantı ve kusma, taşikardi, hipertansiyon, pupilla genişlemesi ve bulanık görme içerebilir (12).

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili kanama riski, özellikle yüksek vasküler yapılar üzerinde ameliyat geçiren (örneğin, tonsillektomi) hastalar arasında kan kaybı riski artmış olanlar arasında göz önünde bulundurulmalıdır (7). NSAİİ'ler ayrıca gastrointestinal kanama ve böbrek disfonksiyonu riskini artırır (8).

Periferik bölgesel analjezik tekniklerinin kullanımı, motor blokaja neden olduğundan hastanın düşmesi ile sonuçlanabilir (8). Nöroaksiyel analjezi uygularken, hastalar yakından izlenmelidir çünkü solunum depresyonu, hipotansiyon ve omurilik basısı nedeniyle motor zayıflık (hematom veya enfeksiyon nedeniyle) meydana gelebilir. Omuz cerrahisi hastalarında sürekli intra-artiküler bupivakain uygulaması kondroliz riskini artırabilir (8).

### **2.1.9 Klinik Önem**

Yetersiz postoperatif ağrı kontrolü, akut postoperatif ortamda olumsuz fizyolojik etkilere sebep olabildiğinden ağrının kronikleşme olasılığını da artırabilir (25). Kronik ağrı nedeniyle bir hastanın sağlığı ve refahı daha da azalabilir. Ağrının patofizyolojisini anlamak, ağrı azaltma stratejileri, yapılan işlemlerin invazivlik düzeyi ve komorbiditeler, klinik uzmanların kötü sonuç riskini azaltacak ideal bir ağrı yönetim planı oluşturmalarına katkı sağlayabilir (10,26). Ayrıca, optimize edilmiş postoperatif ağrı kontrolünün, hastane kalış süresini kısalttığı, daha erken mobilizasyon ve yaşamını idame ettirecek aktiviteleri daha rahat uygulama yetisinde kazanç sağladığı gösterilmiştir (12,27).

Opioidler, postoperatif analjezik ajan tercihinde hala önemli rol almaya devam ederken, genel halk arasında opioid aşırı dozuna bağlı yaralanmaların ve ölümlerin artması nedeniyle, opioid tedavisi reçete edilmeden ve uygulanmadan önce hastanın madde kullanım bozukluğu veya ilaç kötüye kullanımı potansiyelinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (28). Postoperatif ağrının yönetiminde

bireyselleştirilmiş bir plan ve multimodal yaklaşım vurgulanmalıdır ki bu, hastanın opioid istemini azaltmayı sağlarken rahatlamaını optimize eder.

### **2.1.10 Ağrının Değerlendirilmesi**

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi, bir ağrı skalası kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ağrı için değerlendirme yapılırken iki farklı ölçüm yöntemi kullanılır. Bunlar tek ve çok boyutludur. Postoperatif dönemde yaşanan akut ağrı gibi, en sık tek boyutlu ağrı skalaları kullanılarak ölçülür. Birçok farklı ağrı skalası mevcutken, postoperatif ağrının değerlendirilmesinde en sık kullanılan skala görsel analog skaladır (29).

#### **Tek boyutlu kişisel ağrı ölçüm yöntemleri**

- Sözel kategori ölçeği (Verbal Descriptor Scales- VDS)
- Sayısal ölçüm skalası (Numerical Rating Scale- NRS)
- Görsel analog skala (Visual Analogue Scale- VAS)
- Yüz ifadesi skalası (Face Scale- FS)

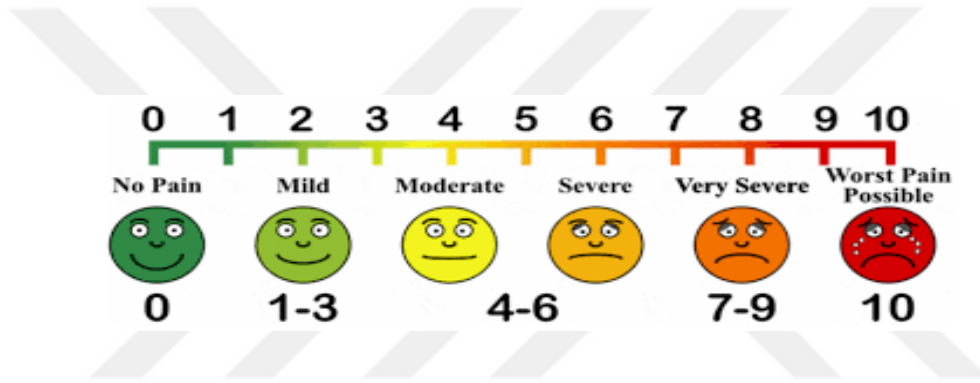
#### **Çok boyutlu kişisel ağrı ölçüm yöntemleri**

- Mc Gill Melzack ağrı soru anketi (MPQ)
- Dartmouth ağrı soru formu (DPQ)
- Anımsatıcı ağrı değerlendirme kartı
- Ağrı algılama profili
- Karşıt yöntemlerin ölçülmesi

#### **2.1.10.1 Görsel Analog Skala (VAS)**

Görsel Analog Skala (VAS), ağrı şiddetini ve ağrının rahatlatıcı etkisini değerlendirmek için sıkça kullanılan bir ölçüttür. Sağlık çalışanları, hastalardan iki ucu arasında bir çizgi boyunca işaret koymalarını isteyerek ağrılarının yoğunluğunu göstermelerini talep eder. VAS, genellikle "ağrı yok" ve "düşünülebilecek en şiddetli

ağrı" gibi sözel açıklamalarla desteklenen, 100 mm uzunluğunda yatay (HVAS) veya dikey (VVAS) bir çizgi ile temsil edilir. Hastalar tipik olarak "anlık" ağrı yoğunluğunu ya da "son 24 saat içindeki" ağrı yoğunluğunu belirtirler. VAS'ın kullanımını için karmaşık bir cihaz gerekmez, basittir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede hassastır ve sonuçlar parametrik testlerle incelenebilir. Çeviriyle ilgili minimal zorluklar, çeşitli kültürel uyarlamalara yol açmıştır. Bu ölçüm yöntemi, yetişkin hastalar ile büyük çocuklarda kullanılabilir. Ancak hastanın çizgiyi görüp işaretleme gerektiğinden, acil müdahale gereken anlarda kullanım sınırlanabilir. Bununla birlikte, birçok uzman VAS'ın, sözlü raporlara kıyasla klinik uygulama esnasında sağladığı avantajın çok az olduğuna inanmaktadır (30).



Şekil 2.2: Görsel Analog Skala (VAS) (31)

### 2.1.10.2 Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (NRS)

Hastaların ağrı yoğunluklarını karşılık gelen tam sayıya (0-10 arası tam sayılar) ya daire çizerek ya da sözlü olarak belirttikleri hasta ağrı değerlendirme yöntemlerinin başında gelir. Burada hastanın 0 puan alması ağrısının olmadığını gösterirken, 10 puan alması ise şiddetli bir ağrıya sahip olduğunu ifade eder. Bu ölçeğin, okur yazar olma durumundan bağımsız olarak, akut ağrı için yüksek test-tekrar test güvenilirliğine ve doğrulamasına sahip olduğu şekilde raporlanmıştır (32).

Ağrı Düzeyi:

0 = Ağrı Yok

1 -3 = Hafif Ağrı; Can sıkıcı, rahatsız edici, günlük yaşam aktiviteleri ile az bir şekilde etkileşim, kişinin konsantre olma veya düşünme yeteneği

4-6 = Orta Derecede Ağrı; Günlük yaşam aktiviteleri ile önemli derecede etkileşim, kişinin konsantre olma veya düşünme yeteneği

7-10=Şiddetli Ağrı; Engellilik, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememe, kişinin konsantre olma veya düşünme yeteneği



Şekil 2.3: Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) (33)

## 2.2 KETAMİN

### 2.2.1 Giriş

Ketamin hidroklorür, yaygın olarak ketamin olarak bilinen, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte genel anestezi amacıyla kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. İlaç, iskelet kası gevşemesi gerektirmeyen kısa tıbbi işlemler için oldukça etkilidir ve diğer genel anestezi ajanlarıyla birleştirildiğinde genel anestezi indüksiyonu için bir ön anestezi olarak kullanılabilir. Ayrıca, ketamin, nitroz oksit gibi düşük potansiyelli maddelerin etkilerini artırmak için FDA tarafından onaylanmıştır.

Anestezi uygulamalarının yanı sıra, ketamin ağrı yönetimi, tedaviye dirençli depresyonun ele alınması, intihar düşüncelerinin yönetimi ve refrakter status epileptikusun tedavisi gibi alanlarda paha biçilmezdir, belirli göstergeler FDA onayı beklemektedir. İlacın uygulaması ve sonuçları doza bağlıdır, bu da reçete protokolünde değişikliklere yol açar. Bu çok yönlülük, ketamini hem anestezi hem de ağrı yönetiminde değerli kılar. Devam eden araştırmalar, ketaminin psikiyatri alanındaki potansiyel uygulamalarını tüm izomerik formlarında araştırmaktadır. Yüksek dozlarda, ketamin esas olarak analjezik bir ajan yerine bir sedatif olarak işlev görür.

### 2.2.2 Endikasyonlar

Ketamin hidroklorür, yaygın olarak ketamin olarak bilinen, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte genel anestezi amacıyla kullanımı onaylanmış bir ilaçtır.

**FDA Onaylı Endikasyonlar:** Ketamin, nöromüsküler blokaj gerektirmeyen kısa tıbbi işlemler için oldukça etkilidir ve diğer genel anestezi ajanlarıyla birleştirildiğinde genel anestezi indüksiyonu için bir ön anestezi olarak kullanılabilir. Ayrıca, ketamin, nitroz oksit gibi düşük potansiyelli maddelerin etkilerini artırmak için FDA tarafından onaylanmıştır.

**Etiket Dışı Kullanımlar:** Ketamin, kısa süreli prosedürel sedasyon ve hızlı sıralı entübasyon sağlamak için acil durumlarda kullanılır. Kritik Bakım Tıbbi Derneği rehberleri, hızlı sıralı entübasyon için ketamini etkili bir ilaç olarak tanıır. İlaç, bronkodilatör özellikleri nedeniyle bronkospazm olan hastalar için tercih edilir. Ketamin, kısa süreli sedasyon veya anestezi gerektiren işlemler için kullanılır ve 3 aydan itibaren geniş bir yaş aralığında güvenle kullanılabilir. Çocukların daha yüksek ketamin metabolizmasına sahip olmaları, daha yüksek dozaj gerektirir. Ancak, yaşlı hastalar yavaş metabolize edicilerdir ve daha düşük dozaj ihtiyacı vardır.

Ketaminin; travma, karın ağrısı, kırıklar, bel ağrısı ve uzuv ağrısı gibi şiddetli olabilecek ağrı hallerinde etkinliği gösterilmiştir. Anestezi uygulamalarının yanı sıra, ketamin ağrı yönetimi, tedaviye dirençli depresyonun ele alınması, intihar düşüncelerinin yönetimi ve refrakter status epileptikusun tedavisi gibi alanlarda paha biçilmezdir, belirli göstergeler FDA onayı beklemektedir. Enjekte edilebilir nonsteroidal ağrı ilaçları ile opioidlerle birlikte kullanımı güvenli ve etkilidir (34,35). Opioid kullanımına ilişkin endişeler arttıkça, daha yaygın kabul görmüştür. İlacın uygulaması ve sonuçları doza bağlıdır, bu da reçete protokolünde değişikliklere yol açar. Bu çok yönlülük, ketamini hem anestezi hem de ağrı yönetiminde değerli kılar.

Devam eden araştırmalar, ketaminin psikiyatri alanındaki potansiyel uygulamalarını tüm izomerik formlarında araştırmaktadır. Yüksek dozlarda, ketamin esas olarak analjezik bir ajan yerine bir sedatif olarak işlev görür. Ketamin, henüz FDA onayı alınmamış olmasına rağmen tedaviye dirençli depresyon ve intihar düşünceleri için başarıyla kullanılmaktadır (36).

Ketamin, hem (R)- hem de (S)-enantiomerlerinin rasemik karışımıdır, oysa esketamin yalnızca (S)-enantiomerden oluşur. FDA, başka bir oral antidepresanla birlikte tedaviye dirençli depresyon için esketamini onaylamıştır (37). Ketamin ayrıca refrakter status epileptikus için de kullanılır (38,39).

Belirli bir eşiğin altındaki dozlarda ketamin analjezi ve sedasyon üretir. Ancak, yaklaşık 1-1.5 mg/kg intravenöz (IV) veya 3-4 mg/kg intramusküler (IM) kritik eşiğe ulaşıldığında, karakteristik disosiyatif durum aniden ortaya çıkar. Disosiyatif durum, Sağlık Kuruluşları Akreditasyon Birliği (JCAHO) tanımlarına göre orta sedasyon veya derin sedasyon ile uyumsuzdur; bu nedenle, ketamin Amerikan Anesteziyologlar Derneği rehberlerinde açıklanan klasik sedasyon sürekliliği ile farklı bir perspektiften değerlendirilmelidir (40).

### **2.2.3 Etki Mekanizması**

Ketamin hidroklorür, barbitürat olmayan dissosiyatif bir anesteziiktir. Sikloheksanon türevi olarak, hızlı bir şekilde etki eder ve derin anestezi ve analjezi sağlar. Ketamin, HCN1 reseptörlerini bloke eden rekabete dayanmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) ve glutamat reseptör antagonistidir. Benzersiz dissosiyatif etkisi ve opioid mu reseptörlerinin kısmi agonizmi, tutarlı bir sedasyon ve rahatlık durumunda ağrılı işlemlere izin verir (41,42,43).

Ketaminin kronik ağrıda ve antidepresan olarak etkinliği, asıl ilaç konsantrasyonlarının çok ötesinde sürer ve muhtemelen ketaminin neden olduğu "hiper-glutamaterjik durum" sonucu nöronal yanıtı bağlı yapısal sinaptik bağlantılardaki ikincil artışla aracılık edilir. NMDA reseptörü, depresyonun etiyolojisinde önemli bir role sahiptir. NMDA antagonistik etkisi aracılığıyla ketamin, depresyon belirtilerini ve akut intihar düşüncelerini hızlı bir şekilde kontrol altına alır. Ketamin, beyinde glutamat seviyelerini yükseltebilir, sinaptogenez ve

beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini artırabilir (44). Ketamin, sigma reseptörleriyle etkileşime girebilir (45). Merkezi duyarlılaşmayı, rüzgar yukarı fenomenini (devam eden, kötüleşen veya kronik ağrının gelişimi) ve ağrı hafızasını azaltarak işlev görür . Kolinergik, monoaminerjik ve opioid sistemler, hem analjezi hem de sedasyonda hem pozitif hem de negatif düzenleyici bir işlev görebilir. Ketamin, opioidlere karşı toleransı tersine çevirir (46,47).

Ketamin genellikle normal faringeal ve laringeal refleksleri korur ve spontan solunuma izin verir. Normal iskelet kası tonusunu geliştirir veya korur ve kardiyovasküler ve solunum stimülasyonu ile ilişkilidir (48). Bu özellikler, özellikle hasta acil bir işlem için hazırlıksızsa, acil serviste kısa süreli işlemler için onu özellikle faydalı kılar. Faringeal ve laringeal reflekslerin korunmasının garanti edilememesi nedeniyle, hava yolu korumasının varsayılmayacağı anlaşılmaktadır. Ayrıca, ilaç çok hızlı veya çok yüksek dozda verildiğinde geçici minimal solunum depresyonu meydana gelebilir. Bu nedenle, klinisyen acil entübasyon yapmaya hazır olmalıdır.

### **Farmakokinetik**

**Emilim:** IV olarak uygulanan ketamin hızlı etki başlangıcı gösterir ve hızlıca pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. IM uygulama yolu %93 gibi yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir ve yarım saat içerisinde pik plazma seviyelerine ulaşır. Ancak, oral ketaminin biyoyararlanımı, geniş çapta ilk geçiş hepatik metabolizması nedeniyle yaklaşık %16 ila %29 arasında daha düşüktür. İntranazal ve intrarektal ketamin uygulamasının biyoyararlanımı sırasıyla %45 ila %50 ve %25 ila %30 arasında daha iyidir (49).

**Metabolizma:** Ketamin esas metabolizması CYP3A4 üzerinden gerçekleşir ve ikincil olarak CYP2B6 ve CYP2C9 enzimleri tarafından metabolize edilir (50,51). N-dealkilasyon, hidroksilasyon, konjugasyon ve dehidrasyon geçirir.

**Dağılım:** Ketamin hızla beyne girer. %10 ila %50 arasında plazma proteinlerine bağlanır. Durağan durum dağılım hacmi 3 ila 5 L/kg'dır.

**Eliminasyon:** IV uygulama sonrası, ketamin merkezi sinir sisteminden periferik dokulara yeniden dağılır. Eliminasyon yarı ömrü tipik olarak 2 ila 4 saattir. Uygulamadan sonra, ketaminin ve metabolitlerinin çoğu idrar yoluyla atılır, uygulanan radyoaktivitenin %91'i 5 gün içinde görülür. Yalnızca yaklaşık %20'si ana ilaç veya başlıca metabolitler olarak meydana gelir (52).

#### 2.2.4 Uygulama

**Erişkin Dozu:** Dozaj, istenen etkiye, hastanın yaşına ve altta yatan durumlara göre değişir. Ketaminin daha büyük toplam dozlarını kullanırken, normalden daha hızlı uygularken veya ketamini sedatifler, barbitüratlar veya narkotiklerle birlikte kullanırken, abartılı yanıtlar meydana gelebilir ve uzun süreli iyileşme süreleri beklenmelidir (53,54). Ketaminin önerilen başlangıç IV dozu, 16 yaş ve üzeri bireylerde 60 saniye boyunca uygulandığında 1 ila 4.5 mg/kg (0.5 ila 2 mg/lb) aralığındadır. Yaklaşık 5-10 dakika süren anestezi veya dissosiyatif etkileri indüklemek için genellikle ortalama 2 mg/kg (1 mg/lb) doz gereklidir. Etki başlangıcı yaklaşık olarak 10 ila 30 saniye içinde gerçekleşir.

Anestezinin devamlılığını sağlamak için IV veya IM ek dozlar, daha uzun süreli anestezi için kümülatif etkiler üretmeden uygulanabilir. Gerekirse yarım doz veya ek dozlar tekrarlanabilir. IV benzodiazepinler veya narkotikler gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dozaj ayarlamaları gerekecektir. Erişkinlerde diazepam kullanılırken, bakım yavaş infüzyonla dakikada 0.1 ila 0.5 mg ketamin olarak yapılmalıdır. Diazepamın ek dozları olarak 2 ila 5 mg bir seçenektir. Ketaminin ortaya çıkışı sırasında tonik-klonik hareketler meydana gelebilir. Bu hareketler, ek anestezi dozlarının gerekli olduğunu göstermez (55).

Erişkinlerde alternatif bir indüksiyon dozu, dakikada 0.5 mg/kg hızla 1 ila 2 mg/kg IV'dir. IV diazepam 2 ila 5 mg, ortaya çıkış fenomenlerini azaltmak için 60 saniye içinde verilebilir. Çoğu durumda, 15 mg IV veya daha azı yeterlidir. Ketaminin başlangıç IM dozu 6.5 ila 13 mg/kg (3 ila 6 mg/lb) arasındadır. Genellikle 10 mg/kg (5 mg/lb) doz, 3 ila 5 dakika içinde etki başlangıcıyla birlikte 12 ila 30 dakika cerrahi anestezi üretir. Sub-dissosiyatif dozaj (düşük doz ketamin), 0.1 ila 0.4 mg/kg IV olarak uygulanır (56).

## Özel Hasta Popülasyonları

**Karaciğer yetmezliği:** FDA önerilerinde doz ayarlamaları sağlanmamaktadır; dikkatli kullanım önerilir.

**Böbrek yetmezliği:** FDA önerilerinde doz ayarlamaları sağlanmamaktadır; dikkatli kullanım önerilir.

**Gebelik durumları:** FDA, güvenliğinin belirlenmemiş olması nedeniyle gebelik sırasında ketamin kullanımını önermez. Hayvan verileri, ketorolakın fetüse zarar verebileceğini göstermektedir; gebelik, doğum ve doğum sırasında kullanımdan kaçınılmalıdır. Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji, doğum sırasında genel anestezinin, yalnızca acil durumlarda veya nöral anestezinin uygulanmadığı durumlarda tercih edildiğini belirtmektedir. Ancak, gerektiğinde ketamin veya propofol indükleyici ajan olarak kullanılabilir (57).

**Emzirme durumları:** FDA'ya göre kullanım önerilmez. Ancak, sınırlı klinik veriler, ketaminin ve metabolitlerinin anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu ve düşük oral biyoyararlanımının bebekler için minimal risk oluşturduğunu göstermektedir. Emziren annelerde ketamin kullanımı laktasyonu etkilemez. Ketamin, bebeğin klinik izlenmesi ile birlikte kullanılmalıdır (58).

**Pediyatrik hastalar:** Çocuklar, ketamini yetişkinlere göre daha hızlı metabolize eder ve daha yüksek veya ek dozaj gerektirebilir. Çocuklarda, IM dozaj aralığı 9 ila 13 mg/kg (4 ila 6 mg/lb) arasındadır ve genellikle enjeksiyondan 3 ila 4 dakika sonra cerrahi anestezi üretir.

**Yaşlı hastalar:** Yaşlı hastalar ketamini yavaş metabolize eder ve daha düşük dozaj gerekebilir. Tedaviye dirençli depresyon için ketamin umut vericidir (59).

### 2.2.5 Yan Etkiler

Ketamin ile ilişkilendirilen en yaygın yan ilaç reaksiyonları, kusma, baş dönmesi, uyuşukluk, diplopi, disfori ve konfüzyondur. Yaklaşık %6 ila %12 hastada ortaya çıkma fenomeni bildirilmiştir. Ketaminin yaygın yan ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmiştir.

**Alerjik:** Anafilaksi ve anjiyoödem (60,61).

**Kardiyovasküler:** Kan basıncında geçici artışlar, bradikardi, kardiyak yetmezlikli hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu, solunum ve kardiyak arrest ve aritmiler (62,63).

**Gastrointestinal:** Mide bulantısı, iştahsızlık ve kusma.

**Kas:** Kas sertliği ve spazmlar veya nöbetlere benzer tonik-klonik hareketler ve artmış iskelet kas tonusu

**Oftalmolojik:** Diplopi, nistagmus ve artmış göz içi basıncı (64).

**Psikiyatrik:** Amnezi, anksiyete, konfüzyon, depresyon, dezoryantasyon, disfori, dissosiyatif durum, halüsinasyonlar, flashback'ler, sıradışı düşünceler, aşırı korku, heyecan, irrasyonel davranışlar ve uykusuzluk.

**Solunum:** Apne, artmış larengeal ve trakeal salgılar, larenjspazm, bebeklerde hava yolu tıkanıklığı (ilaçla ilgili olmayabilir) ve solunum depresyonu.

**Cilt:** Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (nadir), yerel ağrı, eritem ve morbilliform döküntü (65).

**Nörolojik:** Konfüzyon, ortaya çıkma, deliryum, nöbetler ve halüsinasyonlar (66).

### 2.2.6 İlaç Etkileşimleri

**Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Depresanları:** Ketaminin MSS depresanları ile kullanımı; derin sedasyona yol açar. Bu durum, gelişebilecek solunum depresyonu sonrası koma ve ölümlle sonuçlanabilir. Ketamin bu ajanlarla birleştirildiğinde nörolojik durum ve solunum parametrelerinin, örneğin solunum hızı ve nabız oksimetrisi gibi, dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır. Hastanın klinik durumuna bağlı olarak kişiselleştirilmiş doz ayarlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (67).

**Sempatometik İlaçlar:** Vasopressin ve sempatometik ilaçlar ketaminin sempatometik etkilerini artırabilir. Ketamin ile MAO inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (68). Ketamin sempatometikler veya vasopressin ile

verildiğinde hayati belirtilerin izlenmesi ve doz ayarlamalarının hastanın bireysel klinik ihtiyaçlarına göre yapılması önerilir.

**Teofilin:** Ketaminin teofilin veya aminofilin ile eş zamanlı kullanımını nöbet eşliğini potansiyel olarak düşürebilir. Teofilin veya aminofilin ile ketamin reçete edilen hastalar için alternatif ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır (69).

### 2.2.7 Kontrendikasyonlar

Ketamin, artmış kan basıncının aort diseksiyonu, kontrolsüz hipertansiyon, miyokard enfarktüsü veya anevrizmalar gibi komplikasyon riski taşıdığı altta yatan durumları olan hastalarda kontrendikedir. Daha önce aşırı duyarlılık gösterenlerde; anafilaksi ve anjiyoödem bildirilmiştir (60,61).

### Uyarılar ve Önlemler

**Gebelik ve laktasyon:** FDA'ya göre ketamin, obstetrik, gebelik veya emzirme sırasında kullanım için önerilmez.

**Şizofreni:** Altta yatan durumu kötüleştirme potansiyeli nedeniyle şizofreni hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır (70).

**Hemodinamik istikrarsızlık:** Ketamin, semptomimetik etkiye bağlı nabız ve kan basıncını artırabilir. Hipotansiyon ve bradikardi, aritmiler ve kardiyak dekompanzasyon da gözlemlenmiştir. Ketamin uygulaması sırasında hastanın vital belirtilerini ve kardiyak fonksiyonunu yakından izlemek önemlidir. Ketamin, önemli hipertansiyon riski taşıyan hastalarda kontrendikedir (71).

**İntrakraniyal hipertansiyon:** Ketamin, beyin omurilik sıvısı basıncını artırabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) yükseklikleri olan hastalarda, ketaminin neden olduğu iddia edilen intrakraniyal basınç artışları nedeniyle ketamin kullanımını tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, ketamin ile BOS yüksekliği konusundaki endişenin abartıldığını belirtmektedir. Ketaminin serebral perfüzyon basıncını iyileştirebileceği ve nöron koruyucu etkilerinin olabileceği yönünde sonuçlanan araştırmalar mevcuttur (72,73).

**Pediyatrik Nörotoksisite:** 3 yaş ve altındaki çocuklarda ketaminin 3 saatten fazla süreyle kullanılması, pediyatrik nörotoksisiteye sebep olabilir. Bu durum bilişsel

fonksiyonlarda bozukluk yaratabilir. Olası mekanizmalardan biri, NMDA reseptörlerinin blokajı yoluyla nöronal apoptozistir (74,75).

**Deliryum:** Deliryum, ketaminin önerilen dozunun azaltılması, benzodiazepinlerle birlikte kullanılması ve ilaç uygulaması sırasında sözlü ve dokunsal uyarımın azaltılması yoluyla azaltılabilir (76).

**Hepatotoksisite:** FDA, ketamin ile ilişkilendirilen ilaç kaynaklı karaciğer hasarı konusunda yakın zamanda bir uyarı yayınladı. Kronik ketamin kullanımı hepatotoksisite (kolestazik patern) ile ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan kullanım (örneğin, kötüye kullanım veya onaylanmamış göstergeler altında gözetimli) ile biliyer kanal genişlemesi, biliyer obstrüksiyon ile veya olmaksızın bildirilmiştir. Klinisyenler, bazal karaciğer fonksiyon testlerini almalı ve periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerini izlemelidir (77).

### 2.2.8 Toksikoloji

Ketamin, alkolle zehirlenmiş hastalarda potansiyel olarak ölümcül olabilir. Eğlence amaçlı olarak kötüye kullanılan bir madde olarak kullanılmıştır. Ketamin için sokak adı "K" veya "Özel K" dir. Ketaminin yasa dışı kullanımı, kokain gibi çekilmesi veya inhalasyonu içerir ve yiyecek veya içeceklerde alınabilir. Ketaminin eğlence amaçlı kullanımı toksisiteye yol açabilir. Ketamin aşırı dozu, bilinç değişiklikleri ve sedasyon, zihinsel durum bozukluğu, midriyazis ve hemodinamik kompromis gibi doza bağlı değişen semptomlarla kendini gösterir. Ketaminin standart indüksiyon dozunun 10 katına kadar olan kazara alımları bildirilmiştir. Ketaminin aşırı dozu, kardiyak veya santral sinir sistemi bozukluklarına neden olmamıştır (78).

Ketamin için tanınmış bir antidot yoktur. Tedavi esas olarak destekleyicidir. Gastrointestinal dekontaminasyon için aktif kömür kullanılabilirken, benzodiazepinler, alfa-2 agonistler ve antikolinerjikler semptom yönetiminde yardımcı olabilir. Kristaloidlerle hidrasyon, hipertermi ve dehidrasyonun yönetimine yardımcı olabilir. Gözlem süreleri ve semptom çözülmesinden sonra sürekli izleme, tedavinin önemli bileşenleridir. Çoklu maddelerle eğlence amaçlı ortamlarda ketaminin kötüye kullanıldığı bilinmektedir. Ketaminin diğer ilaçlarla

birleştirildiğinde aşırı doz ve ölümlere neden olabileceği, çalışmalarca gösterilmiştir. Özellikle, ketamin aşırı doz vakalarının %79 'unda ve ilgili ölümlerin %89,1'inde yer aldığı bulunmuştur (79).

## **2.3 DEKSMEDETOMİDİN**

### **2.3.1 Endikasyonlar**

FDA tarafından onaylanan deksmedetomidin endikasyonları, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) entübe edilmiş ve mekanik olarak ventilasyona bağlı hastaların sedasyonu ve entübe edilmemiş hastaların peri-prosedürel (veya peri-operatif) sedasyonudur. Zamanla, kullanımı deliryumun tedavisi ve önlenmesi, yardımcı analjezi, YBÜ' de uykusuzluk tedavisi ve alkol çekilmesinin tedavisi gibi etiket dışı kullanımlara genişlemiştir. Bu endikasyonların genişletilmiş listesi, genellikle hastaların mekanik ventilasyon sırasında rahat ve uyumlu olmalarını sağlayan bir sedasyon durumu oluşturması nedeniyledir. Ayrıca, ekstübasyonu gerçekleştirmek için durdurulmasını gerektirmez ve önemli bir solunum depresyonu üretmediği için entübe edilmemiş hastalarda kullanımı güvenlidir. Çoğu sedatifte nadir olan doğal analjezik özellikler göz önüne alındığında, deksmedetomidin bir opioid tasarruf etkisi üretir (80).

Deksmedetomidin ile YBÜ sedasyonunun, diğer sedatiflere kıyasla deliryum insidansını ve süresini azalttığı ve deliryumun başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir (81). Bunun yanı sıra, deliryumu olan hastalarda ekstübasyona kadar geçen sürede ve ventilatöre bağımlı saatlerde azalma olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (82). Bu azalmalar, deksmedetomidinin diğer ilaçlara (örneğin, propofol, benzodiazepinler, opioidler) olan ihtiyacı azaltma yeteneği ile ilişkili olabilir. Bu etki, özellikle yaşlı kalp cerrahisi sonrası hastaların tedavisinde faydalı olmuştur (83). Bu özel hasta grubunda, olumlu etkilerin uzun vadeli sonuçlara kadar uzandığı gözlemlenmiştir, bu da iki yıl içinde sağkalım, gelişmiş bilişsel işlev ve yaşam kalitesini içerir. YBÜ'de kötü uyku tedavisinde saatte 1.5 mcg/kg'a kadar dozlarda deksmedetomidin infüzyonları kullanılabilir. Bu uygulama, deksmedetomidinin sıklıkla 2. evre non-REM uykusuna yakın uyku kalitesi sağladığını gösteren araştırmalar tarafından desteklenmektedir (84). Ancak, normal uyku düzenlerinin değiştirildiğini ve konuların restoratif hızlı göz hareketi veya yavaş dalga uykusuna

ulaşamadığını gösteren veriler de mevcuttur. Ayrıca, deksmedetomidinin sağladığı iyileştirilmiş uykuya bağlı klinik sonuçlardaki faydayı gösteren çalışmalar nadirdir (85).

Deksmedetomidin, anestezi pratiğinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli operasyonlar için prosedürel sedasyon amacıyla kullanılır. Aynı zamanda, uyanık entübasyonun performansı sırasında sedasyon için sıkça kullanılır. Deksmedetomidin, genel anestezi sırasında bir yardımcı infüzyon olarak da kullanılmaktadır. Dexmedetomidin'in postoperatif ağrıyla, postoperatif opioid kullanımını ve bulantıyı azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (86). Bu etki, spinal anestezi altında gerçekleştirilen prosedürler sırasında sedasyon için deksmedetomidin kullanılırken de gösterilmiştir (87). Ancak, en az bir yakın tarihli çalışma, büyük omurga cerrahisi geçiren bir hasta grubu için bu opioid tasarruf etkisi üzerine soru işaretleri ortaya koymuştur (88). Deksmedetomidin'in, ortaya çıkış ajitasyonunu, postoperatif deliryumu ve postoperatif bilişsel işlev bozukluğunu önlemek için bir yardımcı olarak kullanılmasına yönelik bazı ilgiler bulunmaktadır. Çocuklar ve yetişkinlerde ortaya çıkış ajitasyonunun önlenmesine dair kanıtlar mevcuttur (89,90). Deksmedetomidin'in yoğun bakım ünitesindeki sedasyon sırasında deliryumu önleme veya tedavi etmedeki başarısı nedeniyle, intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif deliryumda da benzer faydalar sağlayacağı umut edilmişti; ancak, yapılan bir çalışma postoperatif popülasyonda anlamlı bir fayda olmadığı şeklinde sonuçlanmıştır (91). Deksmedetomidin, analjezinin süresini uzatmak için periferik sinir bloklarında da kullanılmıştır. Araştırmalar, deksmedetomidin'in bir periferik sinir bloğunun süresini yaklaşık 3 saat uzatabileceğini öne sürmektedir (92)

### **2.3.2 Etki Mekanizması**

Deksmedetomidin, anksiyolitik, sedatif, hipnotik, analjezik ve sempatolitik özelliklere sahip bir alfa reseptör agonistidir. Bu etkileri, beyin sapındaki alfa-2 reseptörlerini aktive ederek merkezi sempatik aktiviteyi azaltır ve bu yolla norepinefrin salınımını engeller. Alfa 2 reseptörüne karşı alfa 1'e göre 1600'e 1

oranında bir seçiciliğe sahiptir. Bu seçicilik, 220'ye 1 seçiciliğe sahip olan başka bir alfa agonisti olan klonidinle karşılaştırıldığında özellikle önemlidir. Deksmetomidinin bir periferik sinir bloğunun süresini nasıl artırabileceği net değildir, ancak muhtemelen sistemik veya merkezi bir mekanizmadan ziyade bir perinöral mekanizma ile ilgili olduğu ve katyon akımını bloke ederek süreyi uzattığı düşünülmektedir (93).

### **2.3.3 Uygulama**

YBÜ sedasyonu için tipik dozaj aralığı 0.2 ila 0.7 mcg/kg/saat'tir. Ancak, doz 1.5 mcg/kg/saat'e kadar artırılabilir. Saatte 2.5 mcg/kg'a kadar yüksek dozlar tarif edilmiş olmasına rağmen, artan yan etkiler olmaksızın saatte 1.5 mcg/kg'dan daha yüksek dozların daha fazla terapötik fayda sağladığı pek olası değildir. Böbrek veya karaciğer bozukluğu için dozaj ayarlamaları gerekli değildir ancak, özellikle karaciğer bozukluğu için dikkate alınmalıdır. Üretici, 24 saatten uzun süreler önermemektedir; ancak daha uzun sürelerin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Klinisyenler, 0.5 ila 1.0 mcg/kg'lık bir yükleme dozu uygulayabilir; bu, ilaç labil kritik hastalar veya dengesiz hemodinamiği olanlar içinse genellikle kaçınılabilir.

Anestezi kullanımında tipik dozaj, genellikle istenen sedasyon hedeflerine titrasyon yapılacak şekilde saatte 0.2 ila 0.7 mcg/kg devam eden infüzyon ile takip edilen 0.5 ila 1.0 mcg/kg'lık bir yükleme dozudur. Belirtildiği gibi, daha yüksek infüzyon dozları istenen etkiyi elde etmeye yardımcı olabilir.

Periferik sinir bloğu için bir yardımcı olarak kullanıldığında, deksmedetomidin dozu genellikle istenen uzatmayı elde etmek için 1 mcg/kg'dır (94)

### **2.3.4 Yan Etkiler**

Deksmetomidin'in en sık yan etkileri hipotansiyon, bradikardi ve hipertansiyondur. Hipertansiyon çoğunlukla tedavi gerektirmez ve yavaş uygulama veya yüksek doz atlanmasıyla önlenir. Hipotansiyon ve bradikardi, norepinefrinin azalan salınımına yol açan presinaptik alfa reseptörlerinin uyarılmasının sonucudur; bu, merkezi sempatik çıkışın azalmasına ek olarak gerçekleşir. Bunlar, uygulama yolundan bağımsız olarak endişe kaynaklarıdır (95).

### **2.3.5 Kontrendikasyonlar**

Deksmedetomidin kullanımına yönelik mutlak bir kontrendikasyon yoktur. Ancak, ilaç bu bulguları şiddetlendirebileceği için bradikardi ve hipotansiyonu olan hastalarda kullanım esnasında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, bilinen kardiyak yetmezlikli hastalarda kullanıma diikat edilmeli. Çünkü B seviyesindeki kanıtlar deksmedetomidinin miyokard disfonksiyonunu şiddetlendirebileceğini göstermektedir.

### **2.3.6 Toksikoloji**

Şu anda, deksmedetomidin için kimyasal bir tersine çevirme veya antidot yoktur. Destekleyici bakım ve yakın izleme, aşırı doz için tedavinin temel taşlarıdır

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma, bir prospektif ve gözlemsel klinik araştırma olarak tasarlanmış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp (341761/29.03.2024) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin (96/07.06.2024) Etik Kurullarından gerekli izinler alındıktan sonra yürütülmüştür. Araştırma, 02.05.2024 ile 05.07.2024 tarihleri arasında SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar ve yakınları, ameliyathane öncesinde araştırma hakkında sözlü olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Bu araştırma, 2013 Helsinki Bildirgesi'nin kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.

Araştırmaya, 18 ile 65 yaşları arasında, Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) I-II seviyesinde, genel anestezi ile laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan hastalar dahil edilmiştir. 18 yaş altı, 65 yaş üstü,  $ASA \geq III$ , vücut kitle indeksi (BMI)  $>35$  kg/m<sup>2</sup> olanlar, ketamin, deksmedetomidin ve remifentanil ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen alerji öyküsüne sahip olanlar, belirgin kognitif sorunları olanlar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastalar üç gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki hastalara intraoperatif ketamin ve remifentanil, Grup 2'deki hastalara deksmedetomidin ve remifentanil, Grup 3'deki hastalara ise remifentanil ve salin infüzyonu uygulanmıştır. Her üç grupta 20'şer hasta incelenmiştir. Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, katılımcı numaralarını içeren kapalı zarflar kullanılarak rastgele gruplara dağıtılmıştır.

Çalışmamızda ketamin ve deksmedetomidinin intraoperatif ve postoperatif etkileri araştırılmıştır. Olguların cinsiyet, boy, yaş, kilo, BMI, ASA skoru gibi demografik özellikleri; komorbidite durumu, sigara kullanımı, kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri, ağrı skorları, sedasyon ajitasyon skoru, ek analjezi gereksinimi ve bulantı-kusma durumu değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda ana sonuç ölçütleri olarak Sözel Analog Skala (numeric rating scale, NRS) ve Visüel Analog Skala puanları belirlendi. Yan sonuç ölçütleri

ise sedasyon ajitasyon derecesi, hasta memnuniyeti, ek analjezik gereksinimi, mide bulantısı ve kusma durumu ile herhangi bir komplikasyonun olup olmadığı şeklindeydi.

Hastalar ameliyathaneye getirildikten sonra, elektrokardiyografi, pulse oksimetresi, noninvaziv kan basıncı ve end-tidal CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) dahil olmak üzere rutin monitorizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonunda; 0.05-0.15 mg/kg intravenöz midazolam, 2-2.5 mg/kg intravenöz propofol, 0.6 mg/kg intravenöz rokuronyum verildi. Tüm hastalara indüksiyonda 1 mcg/kg dozunda remifentanil yükleme yapıldı ve operasyon süresince intravenöz infüzyon 0.05-0.3 mcg/kg/dk dozunda devam edildi. Remifentanil doz değişikliği kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri baz alınarak değiştirildi. Trakeal entübasyon sonrasında mekanik ventilasyon %50 hava ve 50% oksijen karışımı ile başladı ve ETCO<sub>2</sub> düzeyi 34 ila 39 mmHg aralığı hedef alındı. Anestezi idamesi Sevofluran ile minimal alveolar konsantrasyon (MAK) 1 olacak şekilde devam ettirildi.

Olgular üç gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara, 0.5 mg/kg IV bolus doz ketamin sonrasında 10 µg/kg/dakika ketamin infüzyonu uygulandı. Ketamine indüksiyondan hemen sonra başlandı ve operasyonun bitimine on dakika kala durduruldu. Grup 2'deki hastalara, 1 µg/kg IV bolus doz deksmedetomidin sonrasında 0.5 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulandı. Deksmetomidine indüksiyondan hemen sonra başlandı ve operasyonun bitimine on dakika kala durduruldu. Kontrol grubunda remifentanil ve salin infüzyonu uygulandı.

Ameliyatın bitiminden otuz dakika önce, tüm hastalara analjezi amacıyla 50 mg IV deksketoprofen ve ameliyat sonrası bulantı-kusmayı önlemek için 4 mg IV ondansetron verildi. Ameliyatın tamamlanmasının ardından tüm hastalara nöromüsküler bloğun tersine çevrilmesi için IV atropin 0.01 mg/kg ve IV neostigmin 0.02 mg/kg uygulandı. Bilinçli bir uyanıklık sağlamak ve gözlerini açmalarını sağlamak için tüm uyaranlar, sadece tekrarlanan sözel istekler dışında engellendi. Trakeal entübasyon sonrası spontan ventilasyon sağlandıktan ve sözel komutlara cevap verildikten sonra hastalar anestezi sonrası bakım ünitesine (PACU) gönderildi.

**Anestezi sonrası bakım ünitesi (PACU):** Ekstübasyon sonrası PACU'dan ayrılışlarına kadar olan süre boyunca Riker sedasyon ajitasyon skoru (SAS) sürekli

olarak takip edildi. Bu süre içinde en yüksek SAS skoru, derlenme ajitasyonunu değerlendirmek için kullanıldı. SAS skorları  $\geq 5$  olanlar ajitasyon ve SAS skorları  $>5$  olanlar şiddetli ajitasyon olarak kabul edildi. Aldrete skoru  $\geq 9$  olduğunda, hastalar servise transfeleri sağlandı.

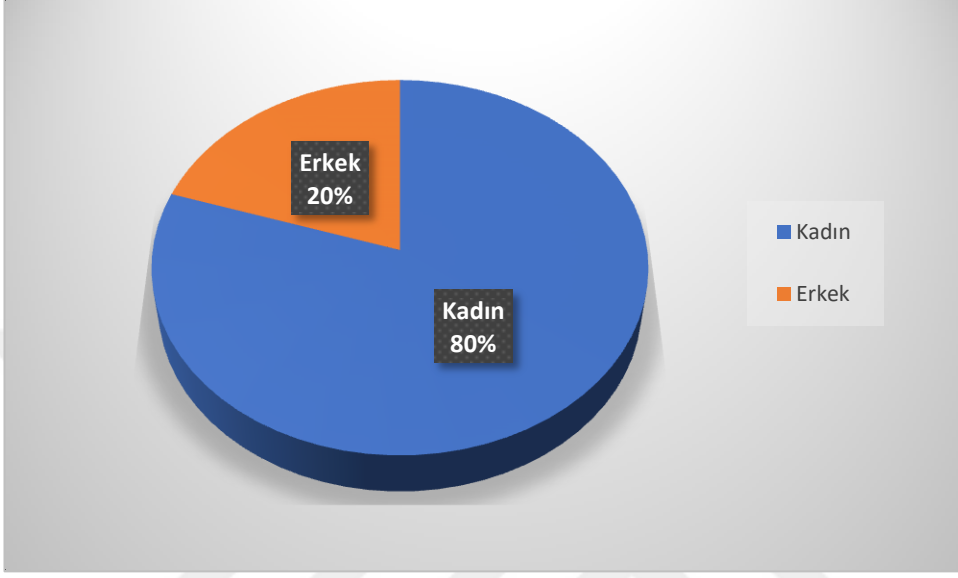
**Postoperatif servis:** Servise transfer edildikten sonra hastaların postoperatif 2, 6, 12 ve 24. saatlerde kan basıncı, nabız, NRS ve VAS ağrı skorları değerlendirildi. 24. saat sonunda hasta memnuniyet skoru ölçüldü. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara analjezi için 3x1 gr parasetamol verildi. VAS skoru 5 ve üzerinde olan hastalara 100 mg IV tramadol verildi.

### 3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 yazılımı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma (SS) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri uygulandı. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testlerle, normal dağılım göstermeyen veriler ise parametrik olmayan testlerle analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizi chi-square testi ile yapıldı. Demografik özelliklerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Normal dağılıma uygun üç grubun ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığını belirlemek için Tek Yönlü ANOVA kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda  $p \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

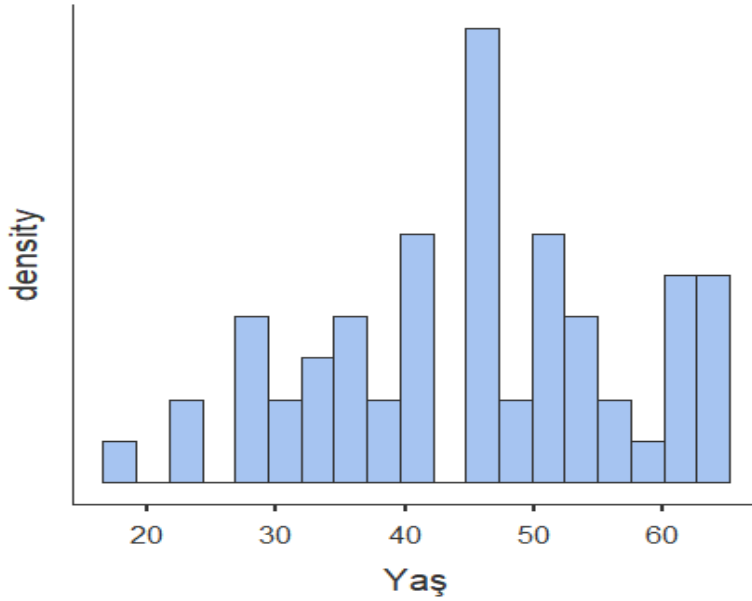
#### 4. BULGULAR

Çalışma için incelenen 60 hastanın 48'i kadın ve 12'si erkek idi. Kadınlar, toplam hastaların % 80'ini oluşturmaktaydı (Şekil 4.1).



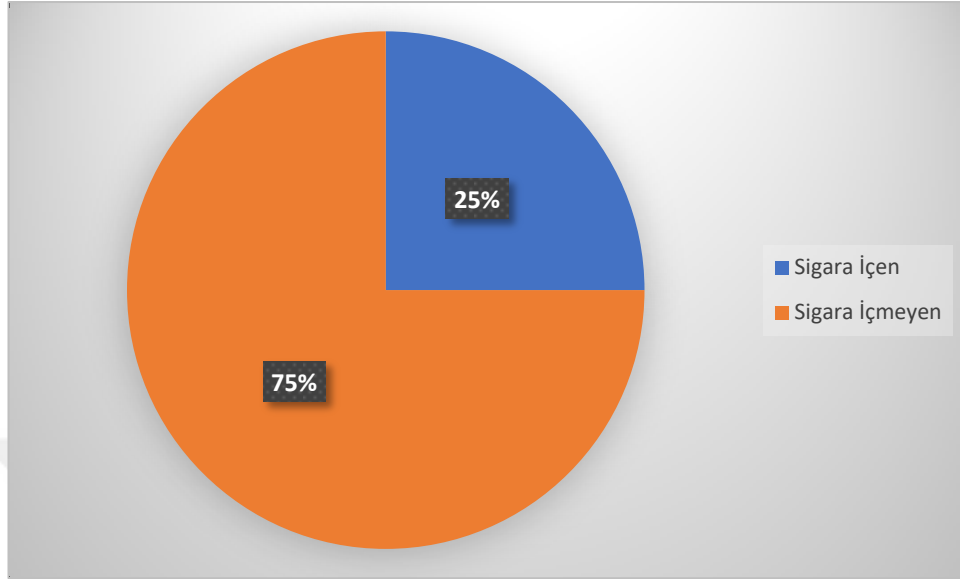
Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı

Hastaların yaş ortalaması 45.4 (18-64) idi. Yaş ortalaması için hazırlanan histogram Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2: Yaş dağılımı Histogramu

Hastaların %25'i sigara içmekteydi. Sigara içme durumunu gösteren şekil aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.3: Sigara İçme Oranı

Çalışma için incelenen hastaların % 45'i ASA 1, %55' ASA 2 idi (Tablo 1).

Tablo 4.1: ASA Oranları

ASA	n	%	Toplam %
1	27	45.0 %	45.0 %
2	33	55.0 %	100.0 %

Gruplar arası demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında; Grup 1'deki hastaların yaş ortalamasının  $42.6 \pm 12.35$ , Grup 2'dekilerin  $44.3 \pm 12.68$ , Grup 3'teki hastaların ise  $49.2 \pm 9.76$  olduğu görülmektedir. Yaş açısından yapılan istatistiksel analizde p 0.151 olarak hesaplanmış ve bu bakımdan gruplar arasında fark görülmemiştir. Sigara içme durumuna bakıldığında; Grup 1'deki hastaların %10'u, Grup 2'dekilerin %6.7'si, Grup 3'tekilerin ise %8.3'ü sigara içmekteydi. Gruplar arasında sigara içme durumu bakımından fark gözlenmemiştir ( $p=0.777$ ). Grup 1'deki hastaların %75'i, Grup 2'dekilerin %85'i, Grup 3'tekilerin ise %80'i kadın

idi. Gruplar arası BMI açısından yapılan istatistiksel analizde p 0.288 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Grup 1'deki hastaların %45'inde, Grup 2'dekilerin %25'inde, Grup 3'teki hastaların ise %55'inde eşlik eden ek bir hastalık mevcut idi. Gruplar arası eşlik eden hastalık farkı yok idi (p=0.141). En sık eşlik eden komorbiditenin Hipertansiyon olduğu görülmüştür. Gruplardaki hastaların genel özellikleri Tablo 4.2'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.2: Gruplardaki hastaların genel özellikleri

		<b>Grup 1</b>		<b>Grup 2</b>		<b>Grup 3</b>		<b>p</b>
		<b>Ort±S.S</b>		<b>Ort±S.S</b>		<b>Ort±S.S</b>		
<b>Yaş (yıl)</b>		42.6 ±12.35		44.3±12.68		49.2±9.76		0.151
<b>Boy (m)</b>		1.66±0.0912		1.65±0.0931		1.64±0.0865		0.763
<b>Kilo (kg)</b>		76.8±8.91		74.9±10.19		78.7±10.27		0.522
<b>BMI (kg/m2)</b>		28.0±3.75		27.5±4.08		29.4±3.72		0.288
		<b>Grup 1</b>		<b>Grup 2</b>		<b>Grup 3</b>		<b>p</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	15	75%	17	85%	16	80%	0.743
	<b>Erkek</b>	5	25%	3	15%	4	20%	
<b>Sigara</b>	<b>Var</b>	6	30%	4	20%	5	25%	0.777
	<b>Yok</b>	14	70%	16	80%	15	75%	
<b>Komorbiditeler</b>	<b>Var</b>	9	45%	5	25%	11	55%	0.141
	<b>Yok</b>	11	55%	15	75%	9	45%	

Tablo 4.3: Komorbiditelerin gruplara göre dağılımı

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Asbestozis</b>	1	4 %	0	0 %	0	0 %	0.141
<b>Asbestozis,HT</b>	1	4 %	0	0 %	0	0 %	
<b>Astım</b>	1	4 %	0	0 %	0	0 %	
<b>Astım,Guatr</b>	0	0 %	0	0 %	1	4 %	
<b>Astım,HT</b>	1	4 %	0	0 %	0	0 %	
<b>DM</b>	0	0 %	1	4 %	1	4 %	
<b>DM, HT</b>	0	0 %	0	0 %	2	8 %	
<b>Guatr</b>	2	8 %	0	0 %	0	0 %	
<b>HBV</b>	0	0 %	1	4 %	0	0 %	
<b>HT</b>	1	4 %	1	4 %	4	16 %	
<b>HT, Hipotiroidizm</b>	0	0 %	0	0 %	1	4 %	
<b>Hipotiroidizm</b>	0	0 %	0	0 %	1	4 %	
<b>K. Bronşit</b>	0	0 %	1	4 %	0	0 %	
<b>Otoimmün Hepatit</b>	1	4 %	0	0 %	0	0 %	
<b>KAH</b>	1	4 %	1	4 %	0	0 %	
<b>Ülseratif Kolit</b>	0	0%	0	0 %	1	4 %	

Hastaların cerrahi sürelerine bakıldığında Grup 1'deki hastaların ortalama cerrahi süresi  $52.8 \pm 9.75$  dk, Grup 2'deki hastalarınki  $52.7 \pm 10.24$  dk, Grup 3'tekilerin ise  $50.8 \pm 5.43$  olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında cerrahi süre bakımından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.636$ ). Anestezi süresi bakımından değerlendirildiğinde Grup 1'deki hastaların ortalama anestezi süresi  $67.3 \pm 11.13$ , Grup 2'deki hastalarınki  $71.1 \pm 10.16$ , Grup 3'tekilerin ise  $64.5 \pm 6.16$  olarak hesaplanmıştır. Anestezi süresi açısından yapılan istatistiksel analizde  $p$  0.058 olarak hesaplanmış olup anlamlı fark tespit edilmemiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Cerrahi ve Anestezi süreleri

	Grup 1 Ort±S.S	Grup 2 Ort±S.S	Grup 3 Ort±S.S	p
<b>Cerrahi Süre (dk)</b>	$52.8 \pm 9.75$	$52.7 \pm 10.24$	$50.8 \pm 5.43$	0.636
<b>Anestezi Süresi(dk)</b>	$67.3 \pm 11.13$	$71.1 \pm 10.16$	$64.5 \pm 6.16$	0.058

Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif farklı zaman dilimleri için kan basıncı değerleri ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucu; kan basıncı ve p değerleri tablo 4.5'te verilmiş olup anlamlı farkın olduğu zaman dilimleri ayrıca belirtilmiştir.

Tablo 4.5: Kan basıncı değerleri

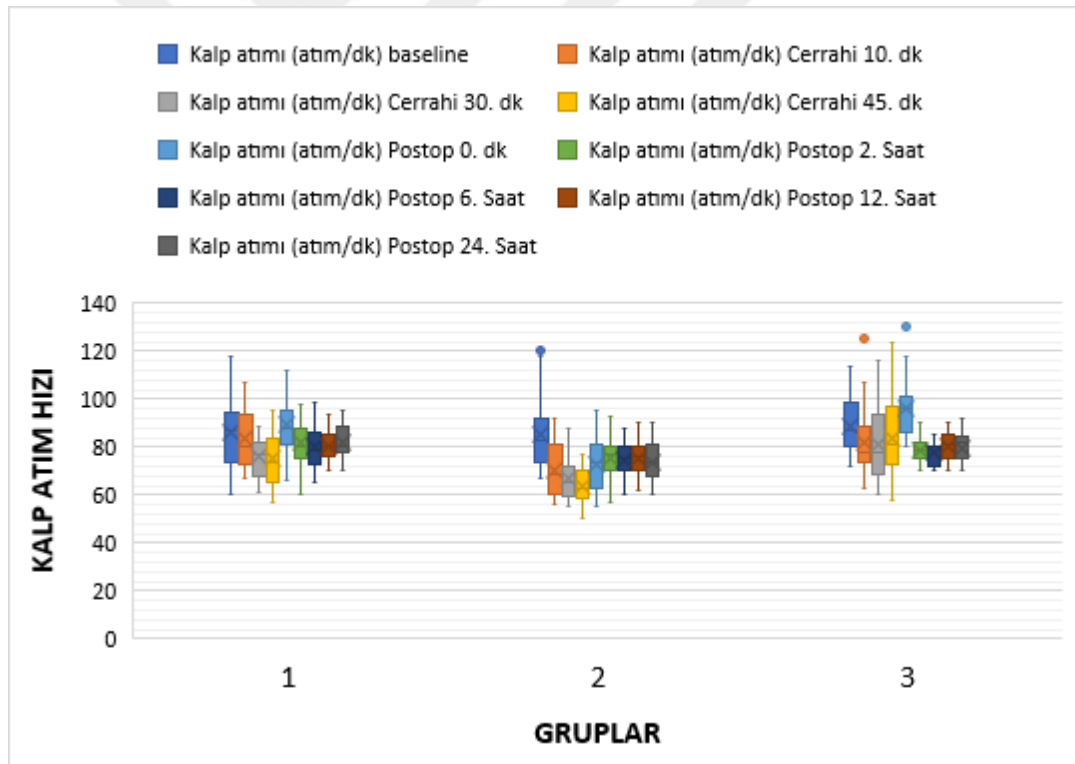
Kan Basıncı Değerleri/Gruplar	Grup 1 Ort±S.S	Grup 2 Ort±S.S	Grup 3 Ort±S.S	P
Preoperatif sistolik	141.2±15.72	141.0±15.93	142.7±21.37	0.960
Preoperatif diastolik	82.8±9.31	81.8±10.03	84.8 ±9.67	0.626
Preoperatif ortalama	102.2±11.10	101.2 ±10.31	103.7 ±12.24	0.795
İntraoperatif 10. dk sistolik	110.0±24.39	112.5 ±13.74	110.8 ±18.30	0.898
İntraoperatif 10. dk diastolik	68.7±15.84	72.7 ±13.31	72.5±14.64	0.649
İntraoperatif 10. dk ortalama	82.0±17.92	85.7±12.72	85.2±15.66	0.759
İntraoperatif 30. dk sistolik	107.7±14.20	103.2±12.18	112.1±21.64	0.251
İntraoperatif 30. dk diastolik	68.2±11.04	65.8 ±8.13	69.5±12.42	0.496
İntraoperatif 30. dk ortalama	81.1±11.47	78.7 ±8.47	83.3 ±14.93	0.455
İntraoperatif 45. dk sistolik	116.3±15.41	102.0 ±13.33	114.5±17.92	<b>0.007</b>
İntraoperatif 45. dk diastolik	71.0±8.62	63.4±8.18	71.0 ±13.98	<b>0.014</b>
İntraoperatif 45. dk ortalama	85.9±10.44	75.8 ±8.97	85.4 ±14.94	<b>0.004</b>
Postoperatif 0. dk sistolik	146.8±12.15	123.0 ±15.08	150.8 ±18.32	<b>&lt;0.001</b>
Postoperatif 0. dk diastolik	91.3±9.67	71.2 ±11.29	90.4 ±11.09	<b>&lt;0.001</b>
Postoperatif 0. dk ortalama	109.3±7.77	88.2 ±11.33	110.1 ±12.07	<b>&lt;0.001</b>
Postoperatif 2. saat sistolik	122.3±6.27	119.2±9.93	123.8 ±6.54	0.250
Postoperatif 2. saat diastolik	70.5±9.27	68.0±7.53	69.6 ±9.21	0.621
Postoperatif 2. saat ortalama	87.56±8.6	84.3±6.09	87.5±7.22	0.205
Postoperatif 6. saat sistolik	124.3±7.38	121.8±7.62	129.2±7.74	<b>0.015</b>
Postoperatif 6. saat diastolik	72.0±8.49	70.5 ±5.67	73.0 ±8.26	0.499
Postoperatif 6. saat ortalama	89.0±6.40	85.6±8.66	89.7±11.08	0.312
Postoperatif 12. saat sistolik	125.5±8.66	119.9 ±10.61	129.3 ±7.50	<b>0.011</b>
Postoperatif 12. saat diastolik	72.7±6.57	67.8±6.56	73.6±7.82	<b>0.024</b>
Postoperatif 12. saat ortalama	90.0±4.86	84.5 ±6.53	91.5 ±6.96	<b>0.004</b>
Postoperatif 24. saat sistolik	117.3±7.44	116.5 ±8.27	127.1 ±7.44	<b>&lt;0.001</b>
Postoperatif 24. saat diastolik	68.7±6.34	70.4±6.70	72.7±8.09	0.238
Postoperatif 24. saat ortalama	85.3±6.54	85.7±6.26	90.5±7.27	0.048

Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif farklı zaman dilimlerinde kalp atım hızları ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde; intraoperatif 10. dk, intraoperatif 30. dk, intraoperatif 45. dk, postoperatif 0. dk ve postoperatif 24. saatte gruplar arasında fark olduğu gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.004, 0.001, <0.001,

<0.001 ve 0.006). Kalp atım hızlarının ortalama değerleri ve p değeri tablo 4.6’da verilmiştir. Şekil 4.4’te nabız değerlerinin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Kalp atım hızları

Kalp Atım hızı/Gruplar	Grup 1 Ort±S.S	Grup 2 Ort±S.S	Grup 3 Ort±S.S	p
Preoperatif	86.3±13.55	85.0±14.40	89.1±11.54	0.588
İntraoperatif 10. dk	83.5±12.60	70.3±12.25	82.3±14.63	0.004
İntraoperatif 30. dk	75.8±8.28	66.8 ±9.56	81.5 ±16.00	0.001
İntraoperatif 45. dk	75.2±10.97	63.9 ±7.82	83.3 ±16.33	< 0.001
Postoperatif 0. dk	89.5±11.06	73.3±11.68	96.3 ±12.70	< 0.001
Postoperatif 2. saat	81.7±8.79	75.2±8.50	78.7±4.91	0.078
Postoperatif 6. saat	80.3±9.14	74.6±6.79	77.8±4.60	0.082
Postoperatif 12. saat	80.5±6.53	75.2±7.86	81.0 ±5.62	0.042
Postoperatif 24. saat	82.3±6.70	74.0±8.43	79.8±6.49	0.006



Şekil 4.4 :Kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif dönemde sedasyon ajitasyon skoru değerlendirildi. Üç grup arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edildi (p 0.044). Grup 1 ile 2 arasında yapılan istatistiksel hesaplamada p

değeri 0.050, Grup 1 ile 3 arasında p değeri 0.978, Grup 2 ile 3 arasında ise p değeri 0.031 olarak hesaplanmış olup sadece Deksmetomidin grubu ile Kontrol grubunun bu bakımdan farklı olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Riker Sedasyon-Ajitasyon skorunun gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Grup 1</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 2</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 3</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>p</b>
<b>Riker Sedasyon-Ajitasyon Skoru</b>	4.75±0.786 <sup>*#</sup>	4.15±0.988 <sup>+</sup>	4.80±0.523	p 0.044 p*0.050 p <sup>#</sup> 0.978 p <sup>+</sup> 0.031

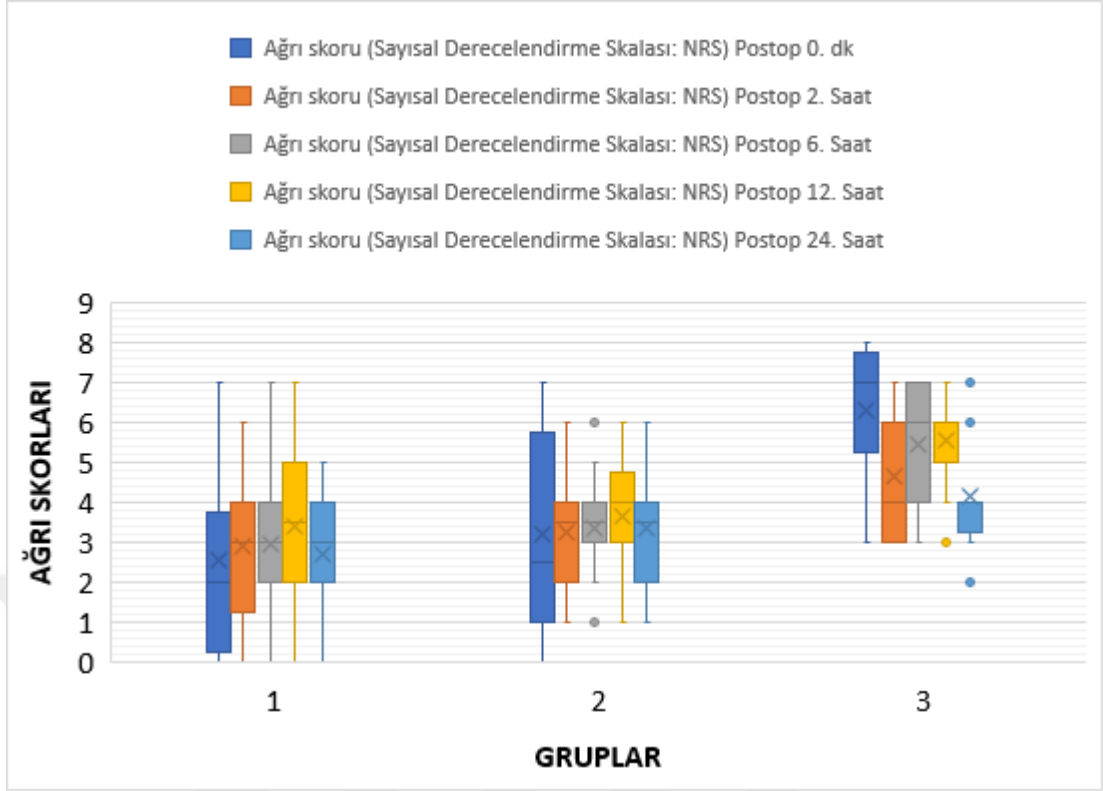
\*Deksmetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Hastaların ağrı skorları (NRS, numeric rate score), postoperatif farklı zaman dilimlerinde değerlendirilmiştir. Postoperatif 0. dakika, 2. saat, 4. saat ve 12. saat için; istatistikteki fark gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.004, <0.001, <0.001). Ketamin ile Deksmetomidin arasında fark görülmezken (p değerleri sırasıyla 0.601, 0.775, 0.711, 0.858), Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem Ketamin grubunda hem de Deksmetomidin grubunda istatistiksel olarak fark tespit edildi. Postoperatif 24. saat için yapılan analizlerde; gruplar arasında istatistiki bakımdan fark olduğu gözlenmiştir (p 0.004). Ketamin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüşken (p 0.003); Ketamin grubu ile Deksmetomidin grubu arasında ve Deksmetomidin grubu ile Kontrol grubu arasında fark olmadığı gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.272, 0.143). Grupların ortalama NRS değerleri ve p değerleri tablo 4.8'de verilmiştir. Şekil 4.5'te grupların ağrı skorlarının grafiksel olarak dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.8: NRS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Grup 1</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 2</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 3</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>p</b>
<b>Postoperatif 0. dk</b>	2.55±2.37* <sup>#</sup>	3.20±2.28 <sup>+</sup>	6.30±1.66	p<0.001 p*0.601 p <sup>#</sup> <0.001 p <sup>+</sup> <0.001
<b>Postoperatif 2. saat</b>	2.90 ±1.86* <sup>#</sup>	3.25±1.41 <sup>+</sup>	4.65±1.57	p 0.004 p*0.775 p <sup>#</sup> 0.003 p <sup>+</sup> 0.023
<b>Postoperatif 6. saat</b>	2.95 ±1.79* <sup>#</sup>	3.35± 1.35 <sup>+</sup>	5.45 ±1.64	p <0.001 p*0.711 p <sup>#</sup> <0.001 p <sup>+</sup> <0.001
<b>Postoperatif 12. saat</b>	3.40± 1.82* <sup>#</sup>	3.65± 1.50 <sup>+</sup>	5.55± 1.10	p <0.001 p*0.858 p <sup>#</sup> <0.001 p <sup>+</sup> < 0.001
<b>Postoperatif 24. saat</b>	2.70 ±1.34* <sup>#</sup>	3.35± 1.39 <sup>+</sup>	4.15 ±1.23	p 0.004 p*0.272 p <sup>#</sup> 0.003 p <sup>+</sup> 0.143

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



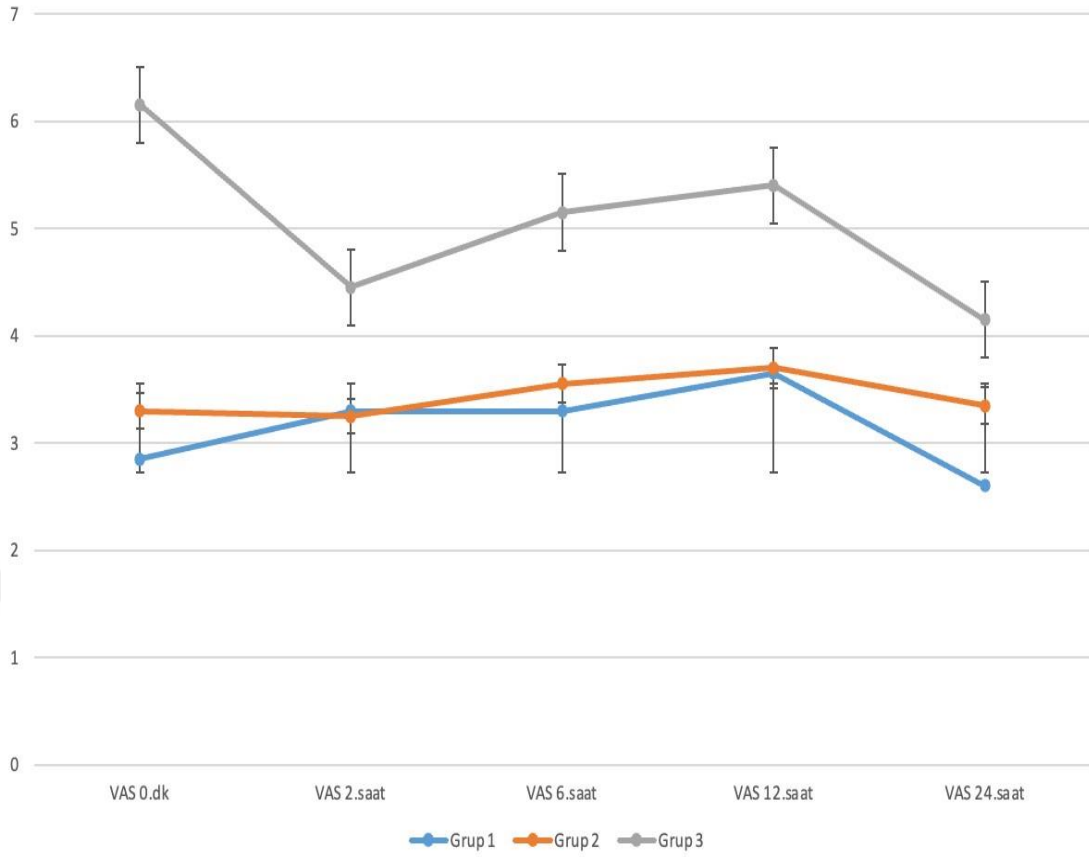
Şekil 4.5: NRS skorlarının gruplar arası dağılımı

Postoperatif dönemde hastaların görsel analog skala (VAS, visüel analog skala) değerleri ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucu postoperatif 0. dakika, 2. saat, 6. saat ve 12. saat için; gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlemlendi (p değerleri sırasıyla <math><0.001</math>, 0.023, 0.003, 0.001). Ketamin ile Deksmetomidin arasında istatistiksel anlamlı fark görülmezken (p değerleri sırasıyla 0.762, 0.994, 0.867, 0.995), Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem Ketamin grubunda hem de Deksmetomidin grubunda istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Postoperatif 24. saat için yapılan analiz fark olmadığı şeklinde sonuçlanmıştır (p 0.004). Ketamin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüşken (p<math><0.001</math>); Ketamin grubu ile Deksmetomidin grubu arasında ve Deksmetomidin grubu ile Kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.115, 0.086). (Tablo 4.9). Şekil 4.6'da grupların VAS skorlarının grafiksel dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.9: VAS skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Grup 1</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 2</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 3</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>p</b>
<b>Postoperatif</b> <b>0. dk</b>	2.85±2.23* <sup>#</sup>	3.30±2.11 <sup>+</sup>	6.15±1.69	p< 0.001 p* 0.762 p <sup>#</sup> <0.001 p <sup>+</sup> <0.001
<b>Postoperatif</b> <b>2. saat</b>	3.30 ±1.59* <sup>#</sup>	3.25±1.21 <sup>+</sup>	4.45±1.54	p 0.023 p*0.994 p <sup>#</sup> 0.040 p <sup>+</sup> 0.031
<b>Postoperatif</b> <b>6. saat</b>	3.30 ±1.56* <sup>#</sup>	3.55± 1.19 <sup>+</sup>	5.15 ±1.84	p 0.003 p*0.867 p <sup>#</sup> 0.001 p <sup>+</sup> 0.005
<b>Postoperatif</b> <b>12. saat</b>	3.65± 1.79* <sup>#</sup>	3.70± 1.49 <sup>+</sup>	5.40± 1.50	p 0.001 p*0.995 p <sup>#</sup> 0.003 p <sup>+</sup> 0.004
<b>Postoperatif</b> <b>24. saat</b>	2.60 ±1.27* <sup>#</sup>	3.35± 1.09 <sup>+</sup>	4.15 ±1.14	p 0.001 p*0.115 p <sup>#</sup> < 0.001 p <sup>+</sup> 0.086

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.6: VAS skorlarının gruplar arası dağılımı

Hastalar, farklı zaman dilimlerinde ek analjeziye ihtiyaç durumu açısından değerlendirilmişlerdir. Yapılan istatistiksel analiz sonucu 0, 2, 6 ve 12. saat dilimlerinde veriler arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.028, <0.001, 0.005). 24. saat için gruplar arasında istatistiksel olarak veriler arasında fark görülmemiştir (p 0.330). Gruplar arası ek analjezi ihtiyacı ve tüketilen tramadol miktarı tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Gruplar arası Ek analjezi ihtiyacı ve Tramadol miktarı

		Grup 1* <sup>#</sup>		Grup 2 <sup>+</sup>		Grup 3		p	
Ek analjezi ihtiyacı		n	%	n	%	n	%		
Postoperatif 0. dk	var	4	20%	7	35%	16	80%	p< 0.001	p* 0.529
	yok	16	80%	13	65%	4	20%	p <sup>#</sup> <0.001	p <sup>+</sup> 0.005
Postoperatif 2. saat	var	2	10%	1	5%	8	40%	p 0.028	p* 0.901
	yok	18	90%	19	95%	12	60%	p <sup>#</sup> 0.031	p <sup>+</sup> 0.010
Postoperatif 6. saat	var	1	5%	2	10%	13	65%	p<0.001	p* 0.898
	yok	19	95%	18	90%	7	35%	p <sup>#</sup> <0.001	p <sup>+</sup> <0.001
Postoperatif 12. saat	var	5	25%	5	25%	14	70%	p 0.005	p* 1.00
	yok	15	75%	15	75%	6	30%	p <sup>#</sup> 0.007	p <sup>+</sup> 0.007
Postoperatif 24. saat	var	1	5%	1	5%	4	20%	p 0.330	p* 1.00
	yok	19	95%	19	95%	16	80%	p <sup>#</sup> 0.260	p <sup>+</sup> 0.260
Ek Tramadol Miktarı (mg)		Ort±S.S		Ort±S.S		Ort±S.S		p<0.001	p* 0.820
		65 ±74.5		80± 89.4		275 ±71.6		p <sup>#</sup> <0.001	p <sup>+</sup> <0.001

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

İntraoperatif süreçte her üç gruba da remifentanil infüzyonu uygulanmıştır. Kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri baz alınarak remifentanil dozunda değişiklikler uygulanmıştır. Operasyon sonrası toplam tüketilen remifentanil dozları hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında kilogram başına dakikada tüketilen remifentanil bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.001). Ketamin grubu, Deksmetomidin grubu ile karşılaştırıldığında p değeri 0.034, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise <0.001 olarak hesaplanmıştır. Ketamin grubunda, hem Deksmetomidin hem de Kontrol grubundakinden daha az remifentanil ihtiyacı olduğu görülmüştür. Deksmetomidin grubu, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki bakımından anlamlı fark bulunmuş olup (p<0.001), Deksmetomidin grubunda daha az remifentanil tüketimi gerçekleşmiştir. Tablo 4.11’de tüketilen remifentanil miktarının gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Tüketilen remifentanil miktarının gruplar arası karşılaştırılması

	Grup 1* <sup>#</sup>	Grup 2 <sup>+</sup>	Grup 3	p	
<b>Dakikada kg başına remifentanil miktarı (mcg)</b>	0.110 ±0.0462	0.0828±0.0270	0.160±0.0239	p< 0.001	p* 0.034
				p <sup>#</sup> <0.001	p <sup>+</sup> <0.001
<b>Toplam tüketilen remifentanil miktarı (mcg)</b>	430±159	325±129	633±108	p< 0.001	p* 0.042
				p <sup>#</sup> <0.001	p <sup>+</sup> <0.001

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Postoperatif 24. saatte hastaların memnuniyet skoru değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucu hastaların memnuniyet skorunda gruplar arası anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.01). Ketamin ve Deksmetomidin grubundaki hastaların, Kontrol grubundakileri göre daha memnun olduğu tespit edilmiştir (p sırasıyla <0.001, <0.001). Ketamin grubu ile Deksmetomidin grubu arasında memnuniyet açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (p 1.00). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Gruplar arası memnuniyet skoru karşılaştırılması

		Grup 1* <sup>#</sup>		Grup 2 <sup>+</sup>		Grup 3		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Hasta Memnuniyet Skoru</b>	<b>Çok tatminsiz</b>	0	0%	0%	0%	3	15%	p< 0.001 p* 1.00 p <sup>#</sup> <0.001 p <sup>+</sup> <0.001
	<b>Oldukça tatminsiz</b>	2	10%	1	5%	13	65%	
	<b>Orta</b>	7	35%	6	30%	4	20%	
	<b>Oldukça tatmin Edici</b>	7	35%	12	60%	0	0%	
	<b>Çok Tatmin Edici</b>	4	20%	1	5%	0	0%	

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>#</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, <sup>+</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Hastaların postoperatif Riker Sedasyon-Ajitasyon skorları Tablo 4.13'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz gruplar arasında anlamlı fark olduğu şeklinde sonuçlanmıştır (p 0.044).

Tablo 4.13: Riker Sedasyon-Ajitasyon skorunun gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Grup 1<sup>*#</sup></b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup2<sup>+</sup></b> <b>Ort±S.S</b>	<b>Grup 3</b> <b>Ort±S.S</b>	<b>p</b>
<b>Riker Sedasyon- Ajitasyon Skoru</b>	4.75 0.786	4.15 0.988	4.80 0.523	p 0.044 p* 0.050 p# 0.978 p+ 0.031

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, #Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, + Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Postoperatif farklı zaman dilimlerinde hastaların bulantı-kusma durumu değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde hiçbir zaman diliminde gruplar arasında fark görülmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Bulantı-Kusma durumunun gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Grup 1<sup>*#</sup></b>		<b>Grup 2<sup>+</sup></b>		<b>Grup 3</b>		<b>p</b>	
<b>Bulantı-Kusma</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Postoperatif 0. dk</b>	<b>var</b>	1	5%	1	5%	1	5%	p 1.00 p* 1.00 p# 1.00 p+ 1.00
	<b>yok</b>	19	95%	19	95%	19	95%	
<b>Postoperatif 2. saat</b>	<b>var</b>	1	5%	2	10%	2	10%	p 0.778p* 0.842 p# 0.842 p+ 1.00
	<b>yok</b>	19	95%	18	90%	18	90%	
<b>Postoperatif 6. saat</b>	<b>var</b>	1	5%	1	5%	3	15%	p 0.545 p* 1.00 p# 0.499p+ 0.499
	<b>yok</b>	19	95%	19	95%	17	85%	
<b>Postoperatif 12. saat</b>	<b>var</b>	2	10%	4	20%	4	20%	p 0.582p* 0.684 p# 0.684 p+ 1.00
	<b>yok</b>	18	90%	16	80%	16	80%	
<b>Postoperatif 24. saat</b>	<b>var</b>	3	15%	1	5%	3	15%	p 0.441p* 0.598 p# 1.00 p+ 0.598
	<b>yok</b>	17	85%	19	95%	17	85%	

\*Deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, #Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, + Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Laparoskopik Kolesistektomi uygulanan hastalarda intraoperatif dönemde ketamin ve deksmedetomidin infüzyon uygulamasının, izole salin infüzyonu verilen gruba göre postoperatif dönem için iyi bir analjezik etki sağladığı sonucuna varılmıştır. Analjezik etkinliği sorgulamak için postoperatif dönemde, Visüel Analog Skala (VAS), Sayısal Derecelendirme Skalası (numeric rating scale, NRS) ve hasta memnuniyet skoru parametrelerinden yararlanılmıştır. Postoperatif 0, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS ve NRS skoruna bakılmıştır. Postoperatif 24. saatte, hasta memnuniyet skoru değerlendirilmiştir. Postoperatif 0, 2, 6 ve 12. saatte Ketamin ve Deksmetomidin gruplarında, Kontrol grubuna göre daha düşük VAS ve NRS skorları tespit edilmiştir. Bu zaman dilimleri için ek analjezi ihtiyacının, Ketamin ve Deksmetomidin infüzyonu uygulanan gruplarda daha az olduğu görülmüştür. Postoperatif 24. saatte gruplar arasında VAS, NRS ve ek analjezi ihtiyacı bakımından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Deksmetomidinin sedatif etkileri, kısmen beyin sapında yer alan locus ceruleus'tan parasempatik çıkışın artışı ve sempatik çıkışın azalması yoluyla aracılık eder. Sempatolitik etkileri, meduller vazomotor merkezindeki negatif geri bildirim reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, katekolamin salınımının azalmasıyla sağlanır (96). Deksmetomidin kullanımı sırasında norepinefrin salınımının azalması ve olası baroreflaks aktivasyonu nedeniyle bradikardi ve hipotansiyon gözlemlenebilir. Bu yan etkilerin, doğrudan ilacın dozu ve/veya uygulama tekniğiyle ilişkili olduğu ve yüksek doz veya kısa yükleme süresinden kaynaklandığı bildirilmiştir (97,98). Düşük dozlarda, bu yan etkiler minimum veya yok olabilir. Ayrıca, hemodinamik stabiliteyi korumak için yükleme dozu veya yükleme dozunun 20 dakika boyunca verilmesi önerilmektedir. Sistemik olarak verilen deksmedetomidinin sedatif etkileri bildirilmiş ve perioperatif dönemde anestezi ajan gereksinimini azaltmıştır. Sedatif etkilerinin yanı sıra, deksmedetomidin TIVA rejimlerine dahil edildiğinde analjezik etkilere de sahiptir; perioperatif dönemlerde ağrıyı indükler ve opioid gereksinimini azaltır (99).

Ketamin, rekabet dışı bir NMDA reseptör antagonisti olup TIVA rejimlerinin temel bir bileşenidir. Düşük dozlarda, hava yolu reflekslerinin ve solunum

sürücüsünün sürdürülmesi, stabil bir kalp hızı (HR), kan basıncı ve kardiyak debi gibi birçok olumlu etkisi bulunmaktadır (100). Ancak, yüksek dozlarda kardiyovasküler uyarıcı ve psikomimetik etkilere sahiptir. Ketamin, bir anestezi ajan olup düşük dozlarda kullanıldığında diğer anesteziğin intraoperatif gereksinimini azaltır (101).

Mercanoğlu ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda ketamin ve deksmedetomidin etkilerini yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışma ile araştırdılar (102). Hastalar; Ketamin, Deksmetomidin ve Kontrol grubu olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Ketamin Grubuna intraoperatif 10 mcg/kg/dk dozunda, Deksmetomidin Grubuna 0.5 mcg/5g/saat dozunda infüzyon uygulanırken Kontrol Grubundaki hastalara ise salin infüzyonu verildi. İntraoperatif anestezi idamesi propofol ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Postoperatif 0, 4, 8, 24 ve 48. saatlerde VAS skoru değerlendirildi. Tüm saat dilimlerinde Ketamin Grubunun VAS skorları, hem Deksmetomidin Grubundan hem de Kontrol Grubundan daha düşük bulundu (p değerleri 0, 4, 8, 24 ve 48. saatlerde sırasıyla <0.001, 0.009, <0.001, <0.001 ve <0.001). Deksmetomidin Grubunun VAS skorları tüm saat dilimlerinde Kontrol grubununkinden daha düşük bulundu (p değerleri 0, 4, 8, 24 ve 48. saatlerde sırasıyla <0.001, 0.001, <0.001, 0.05 ve <0.001). Halil ve arkadaşları, bariatrik cerrahi geçiren obez hastalarda intraoperatif ketamin ve deksmedetomidin infüzyonunun analjezik etkilerini araştırdılar (103). Toplam 90 hasta Ketamin, Deksmetomidin ve Kontrol Grubu olmak üzere üçe ayrıldı. Ketamin Grubundaki hastalara 10 dk boyunca 0.3 mg/kg bolus sonrası 0.3 mg/kg/saat dozunda infüzyon verildi. Deksmetomidin Grubundaki hastalara 10 dk boyunca 0.5 mcg/kg bolus sonrası 0.5 mcg/kg/saat dozunda infüzyon verildi. Kontrol grubundaki hastalara ise salin verildi. Postoperatif 0, 30, 60. dk, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde NRS skoru değerlendirildi. Postoperatif 0, 30, 60. dk ve 12. saatte Ketamin Grubunun NRS skoru daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, 0.017, 0.012). Deksmetomidin Grubunun NRS skorları tüm zaman dilimlerinde Kontrol Grubununki ile benzerdi.

Gang ve arkadaşları, omurga cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif dönem ağrıları için ketamin ve deksmedetomidini karşılaştırdılar (104). 66 hasta üç

gruba ayrılıp postoperatif dönemde ketamin, deksmedetomidin ve salin infüzyonları verildi. Ketamin Grubundaki hastalara 0.25 mg/kg bolus sonrası 0.25 mg/kg/saat dozunda, Deksmetomidin Grubundaki hastalara 0.5 mcg/kg bolus sonrası 0.3 mcg/kg/saat dozunda infüzyon verildi. İlaçlara postoperatif dönemde başlandı ve 24 saat sürdürüldü. 48 saat boyunca ağrısız geçen süreler değerlendirildi. Ketamin (860 dk) ve Deksmetomidin (580 dk) Grubundaki hastaların ağrısız geçen süreleri Kontrol Grubundakilere (265 dk) göre daha uzun bulundu. Bakhamaes ve arkadaşları laparoskopik gastrik bypass operasyonu uygulanan hastalarda deksmedetomidinin etkilerini araştırdılar (105). 80 hasta Deksmetomidin ve Kontrol Grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Deksmetomidin Grubundaki hastalara 0.8 mcg/kg bolus sonrası 0.4 mcg/kg/saat dozunda infüzyon uygulanırken Kontrol grubundakilere salin infüzyonu verildi. Postoperatif ağrı skorları Deksmetomidin Grubunda daha düşük bulundu.

Atashhoyi ve arkadaşları, tanısal jinekolojik laparaskopi uygulanan hastalarda intraoperatif ketamin uygulanmasının etkilerini incelediler (106). Hastalar iki gruba ayrılıp Ketamin Grubundakilere intraoperatif 0.5 mg/kg Ketamin uygulandı. Postoperatif 0,3,6,12 ve 24. saatlerde VAS skoru değerlendirildi. Postoperatif 0 ve 3. saat VAS skorları Ketamin Grubundaki hastalarda daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Diğer zaman dilimlerinde anlamlı fark bulunamadı. Tufanoğulları ve arkadaşları, laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda deksmedetomidinin etkilerini araştırdılar (107). Hastalar dört gruba ayrıldı. Birinci gruba salin infüzyonu, ikinci gruba 0,2 mcg/kg/saat deksmedetomidin, üçüncü gruba 0,4 mcg/kg/saat deksmedetomidin, dördüncü gruba 0,8 mcg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulandı. Postoperatif 0, 15, 30, 60, 90. dk ve 1,2 ,7 günlerde ağrı skorları değerlendirildi. Postoperatif 0, 15, 30, 60, 90. dk ağrı skorlar Kontrol Grubundaki hastalarda daha yüksek bulundu. Ancak 1,2 ve 7. gün değerleri arasında yapılan analizde fark olmadığı görüldü.

Bielka ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalarda deksmedetomidinin etkilerini araştırdılar (108). Yapılan randomize kontrollü çalışmada 60 hasta, Deksmetomidin ve Kontrol grubuna ayrıldı. Deksmetomidin Grubundaki hastalara 0.5 mcg/kg/saat dozunda infüzyon

uygulandı. Postoperatif 0,3,6,12 ve 24. saatlerde bakılan ağrı skorlarında, ilk üç saatte Deksmetomidin Grubundaki hastaların daha düşük değerlere sahip olduğu görüldü ( $p=0.001$ ). Diğer saat dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi. Hayran Ye ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalarda ketaminin etkilerini incelemek için bir meta analiz yayınladılar (109). Toplam 212 hastanın olduğu 5 randomize kontrollü çalışma incelendi. Postoperatif ilk 12,24 ve 48. saat VAS skorları değerlendirildi. VAS skoru bakımından her üç zaman diliminde ketamin alan hastalarda daha düşük değerler tespit edildi ( $p$  değerleri sırasıyla 0.002, 0.017, 0.014).

Çalışmamızın postoperatif VAS ve NRS skorlarına bakıldığında, ilk 12 saatlik zaman diliminde ketamin ve deksmedetomidin alan hastaların daha düşük ağrı skorlarına sahip oldukları görülmektedir. Literatürdeki yayınlar ve çalışmamız, hem ketaminin hem de deksmedetomidinin intraoperatif uygulanmasının postoperatif analjezide etkili olduğu göstermektedir. Ancak bazı yayınlarda ketaminin, deksmedetomidinden daha etkili olduğu görülürken çalışmamızda böyle bir sonuçla karşılaşmamış olup tüm zaman dilimlerinde ketamin ile deksmedetomidin arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca çalışmalar arasında postoperatif analjezik etki süresi bakımından ihtilaf olduğu görülmektedir. Bu durum, mevcut ilaçların farklı süre ve dozlarda uygulanmış olması ve yapılan operasyonların birbirinden farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Mercanoğlu ve arkadaşları postoperatif ek ihtiyacı için hasta kontrollü analjezi (patient controlled analgesia, PCA) ile morfin kullandı (102). Tüm zaman dilimlerinde Ketamin Grubunun toplam morfin tüketimi, Deksmetomidin ve Kontrol Grubununkinden daha azdı ( $p$  tüm zaman dilimlerinde  $<0.001$ ). Deksmetomidin Grubu, Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az morfin tüketimi olduğu görüldü (postoperatif 0,4,8,24 ve 48. saatlerde  $p$  değerleri sırasıyla;  $<0.001$ , 0.002, 0.005,  $<0.001$ ). Halil ve arkadaşları, çalışmalarında postoperatif toplam morfin tüketiminin Ketamin Grubunda, Deksmetomidin ve Kontrol Grubuna göre daha az olduğunu gördüler ( $p<0.001$ ) (103). Bakhamaes ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada intraoperatif

deksmedetomidin infüzyonu alan hastaların, Kontrol grubuna göre postoperatif dönemde daha az morfin tüketiminde bulunduğunu tespit ettiler (105).

Metha ve arkadaşları, ketaminin etkilerini incelemek için gastrik bypass cerrahisi operasyonu geçiren hastalar üzerinde bir çalışma yaptılar (110). 54 hasta ketamin alan (20 mg bolus sonrası 5 mcg/kg/dk infüzyon) ve salin infüzyonu alan (Kontrol Grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Postoperatif dönemde PCA ile morfin tüketimi değerlendirildi. Ketamin alan hastaların ilk 24 saatte daha az morfin tükettiği gözlemlendi (p=0.039). Ancak 48 saatteki toplam morfin tüketiminde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p=0.058). Bielka ve arkadaşları, çalışmalarında gastrik bypass cerrahisi geçiren hastalarda; Deksmetomidin alanların postoperatif dönemde daha az morfin ihtiyacı olduğunu tespit ettiler (p=0.001) (108). Gang ve arkadaşları, ketamin ile deksmedetomidini karşılaştırdıkları çalışmada, ek analjezi ihtiyacının ilk 24 saatte hem Ketamin, hem de Deksmetomidin Grubunda, Kontrol grubuna göre daha az olduğunu gözlemlədiler (Ortalama morfin tüketimi Ketamin Grubu:2.45±2.06, Deksmetomidin Grubu:6.86±5.58, Kontrol Grubu: 15.64±9.31). (104).

Gurbet ve arkadaşları, yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada Deksmetomidin alan jinekolojik laparoskopik vakalarının almayan hastalara göre postoperatif dönemde daha az morfin ihtiyacının olduğunu gözlemlədiler (p<0.001) (111). Atashhoyi ve arkadaşları, ketaminin analjezik etkilerini araştırdıkları çalışmada, postoperatif dönemde ihtiyaç duyulan tramadol miktarının Ketamin Grubunun, Kontrol Grubundan daha az olduğu sonucuna vardılar (106).

Çalışmamızda postoperatif dönemde kurtarma analjezisi için tramadol tercih edilmiştir. 0,2,6,12 ve 24. saatlerde değerlendirilen hastalarda ilk 12 saatte Ketamin ve Deksmetomidin Grubundaki hastaların, Kontrol Grubundakilere göre daha az ek analjeziye ihtiyaçları olmuştur (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.028, <0.001, 0.005). Ancak 24. saat değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0.330). Bu bakımdan çalışmamızda, literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ketamin ve Deksmetomidinin ek analjezi ihtiyacını azalttığı sonucuna varmış olmaktadır.

Mercanoğlu ve arkadaşları, çalışmalarında intraoperatif idame anesteziyi propofol ve remifentanil ile sürdürdüler (102). İntraoperatif tüketilen propofol

miktarının Ketamin Grubunda, Deksmetomidin ve Kontrol Grubuna göre daha az olduğunu tespit ettiler ( $p=0.034$ ). Aynı şekilde tüketilen remifentanil miktarının da Ketamin grubunda daha az olduğu görüldü ( $p=0.049$ ). Kateryna ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan hastalarda deksmedetomidin infüzyonu yapılan hastalarda intraoperatif ihtiyaç duyulan fentanil miktarının daha az olduğunu tespit ettiler (108). Halil ve arkadaşları, çalışmalarında Deksmetomidin Grubunun, Ketamin ve Kontrol grubuna göre daha az miktarda intraoperatif fentanile ihtiyaç duydukları sonucuna vardılar (103). Bakhamaes ve arkadaşları, Deksmetomidinin intraoperatif propofol ve fentanil tüketiminde azalma sağladığını tespit ettiler (105).

Çalışmamızda intraoperatif dönemde analjezi için remifentanil infüzyonu uyguladık. Kan basıncı ve nabız değerlerini baz alıp remifentanil dozunda ayarlamalarda bulunduk. Ketaminin, deksmedetomidin ve Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük remifentanil tüketimi sağladığını tespit ettik ( $p$  değerleri sırasıyla karşılaştırıldığında  $<0.042$ ,  $0.001$ ). Yapılan çalışmalarda intraoperatif süreçte ketamin ve deksmedetomidin kullanımının ek analjezik ve anesteziik tüketimini azalttığı görülmektedir. Çalışmamız, bu açıdan literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğunu göstermektedir ve ketamini intraoperatif analjezi sağlama konusunda daha üstün bulmuştur. Yapılan araştırmalar da hem ketaminin hem de deksmedetomidinin intraoperatif analjezi için etkin olduğunu göstermektedir.

Halil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketamin ve deksmedetomidinin postoperatif bulantı ve kusmayı engelleyici özelliğini araştırdılar (103). Ketamin, Deksmetomidin ve Kontrol Grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı sonucuna vardılar ( $p=0.106$ ). Bakhamaes ve arkadaşları, Deksmetomidinin postoperatif süreçte bulantı ve kusma üzerinde etkili olmadığını gördüler (105). Atashhoyi ve arkadaşları, tanısal jinekolojik laparoskopi sonrasında ketaminin bulantı ve kusma üzerinde etkin olmadığı sonucuna vardılar ( $p=0.22$ ) (106). Tufanoğulları ve arkadaşları, ketamin ve deksmedetomidinin postoperatif bulantı ve kusmayı engelleyici özelliğini araştırdılar. Bu amaçla postoperatif dönemde antiemetik gerektiren hasta sayısına baktılar. Deksmetomidin alan hastaların daha düşük antiemetik ihtiyacı olduğunu tespit ettiler (Deksmetomidin Grubunda %10,

Ketamin Grubunda %30, Kontrol Grubunda %70 hastanın antiemetik ihtiyacı olmuştur) (107). Kateryna ve arkadaşları, bulantı ve kusmanın intraoperatif Deksmetomidin alan hastalarda daha az geliştiğini tespit ettiler (108).

Postoperatif süreçte çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 0, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde bulantı ve kusma durumlarını değerlendirdik. Hiçbir zaman diliminde gruplar arasında anlamlı fark görmedik. Bu konuda, literatürdeki çalışmalar arasında da ihtilaf bulunmaktadır. Deksmetomidinin bulantı ve kusmayı engellemede etkin olduğunu gösteren çalışmalar olsa da aksi durum ile sonuçlanan çalışma sayısı da azımsanmayacak düzeydedir. Çalışmamızda Kontrol grubundaki hastaların postoperatif süreçte daha fazla tramadol ihtiyacı olduğu görülmüştür. Tramadolün serotonin geri alımını inhibe etmesinden dolayı bulantı ve kusma yaptığı bilinmektedir. Bu gruptaki hastalarda daha fazla bulantı-kusma olması beklenirken, operasyon bitiminde yapmış olduğumuz ondansetronun bu durumun gelişmesine mani olduğu düşünülebilir.

Ghaedi ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren 90 hastada ketamin ve deksmedetomidinin hemodinamik stabilite üzerine etkilerini incelediler (112). Hastalar Ketamin, Deksmetomidin ve Kontrol Grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. İntraoperatif dönemde Ketamin ve Deksmetomidin alan hastaların ortalama kan basıncı değerleri Kontrol Grubundaki hastalara göre daha düşük bulundu. Ancak kalp atım hızı açısından gruplar arasında fark görülmedi. Bakhamaes ve arkadaşları intraoperatif dönemde Deksmetomidin alan hastaların almayanlara göre daha düşük kan basıncı ve kalp atım hızına sahip olduklarını tespit ettiler (105). Mercanoğlu ve arkadaşlarının çalışması, hemodinamik parametreler açısından Ketamin, Deksmetomidin ve Kontrol Grupları arasında fark olmadığı şeklinde sonuçlandı (102). Kateryna ve arkadaşları, deksmedetomidin alan hastaları intraoperatif kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğunu gördüler (108). Çalışmamızda intraoperatif 45. dk ve postoperatif ilk dakikalarda Deksmetomidin alan hastaların daha düşük kan basıncı değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Kalp atım hızlarına bakıldığında intraoperatif 10, 30, 45. dakikalarda Deksmetomidin Grubundaki hastaların daha düşük değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu etki, deksmedetomidinin santral alfa-2 agonisti olmasından kaynaklı, kan basıncı ve kalp atım hızında düşümlere sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında tek bir merkezde gerçekleştirilmesi, kısa takip süresinin olması, gözlemsel bir çalışma olması, hareket ile ağrı değerlendirmesinin yapılmamış olması ve kısıtlı kaynaklar yer almaktadır. Ayrıca, örneklem boyutu istatistiksel olarak belirlenmiş olsa da hasta sayısının azlığı ve katılımcı çeşitliliğinin sınırlı olması dikkate alınmalıdır. Gelecek araştırmalarda, daha geniş ve çeşitli bir katılımcı grubuyla çalışılması önerilmektedir.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi cerrahisi yapılan hastalarda intraoperatif uygulanan deksmedetomidin ve ketaminin infüzyonlarının postoperatif dönemde analjezik etkinliğinin olduğu sonucuna varıldı. Çalışmada postoperatif dönemde hastaların VAS, NRS ve hasta memnuniyet skorları değerlendirilmiş olup Ketamin Grubu ile Deksmetomidin Grubundaki hastaların, Kontrol Grubuna göre daha az ağrı hissettiği tespit edilmiştir. Ancak ketamin ile deksmedetomidin arasında analjezik etki bakımından fark görülmemiştir. Postoperatif ihtiyaç duyulan analjezi miktarının da benzer şekilde Kontrol Grubundaki hastalarda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Buradan yola çıkarak, laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılacak hastalarda postoperatif dönem analjezisi için hem ketaminin hem de deksmedetomidinin intraoperatif süreçte infüzyon olarak verilmesini önermekteyiz. Ancak analjezik etki bakımından bu ilaçlardan birinin diğerine üstün olmadığı sonucunu da belirtmek isteriz. Yine de kullandığımız ilaçların etkinliğinin daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalar ile araştırılması gerektiğini söyleyebiliriz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008. Erratum in: *J Pain*. 2016 Apr;17(4):508-10. Dosage error in article text. PMID: 26827847.
2. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am*. 2015 Apr;95(2):301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002. Epub 2015 Jan 24. PMID: 25814108.
3. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*. 2004 Feb;100(2):292-301. doi: 10.1097/0000542-200402000-00018. PMID: 14739803.
4. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth*. 1983 Nov;55(11):1107-11. doi: 10.1093/bja/55.11.1107. PMID: 6639827.
5. Reel B, Maani CV. Dexmedetomidine. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
6. Hassler KR, Collins JT, Philip K, Jones MW. Laparoscopic Cholecystectomy. 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846328.
7. Bartels K, Mayes LM, Dingmann C, Bullard KJ, Hopfer CJ, Binswanger IA. Opioid Use and Storage Patterns by Patients after Hospital Discharge following Surgery. *PLoS One*. 2016 Jan 29;11(1):e0147972. doi: 10.1371/journal.pone.0147972. PMID: 26824844; PMCID: PMC4732746.
8. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008. Erratum in: *J Pain*. 2016 Apr;17(4):508-10. Dosage error in article text. PMID: 26827847.
9. Suner ZC, Kalayci D, Sen O, Kaya M, Unver S, Oguz G. Postoperative analgesia after total abdominal hysterectomy: Is the transversus abdominis plane block effective? *Niger J Clin Pract*. 2019 Apr;22(4):478-484. doi: 10.4103/njcp.njcp\_61\_15. PMID: 30975950.

10. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am.* 2015 Apr;95(2):301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002. Epub 2015 Jan 24. PMID: 25814108.
11. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016 Mar;33(3):160-71. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366. PMID: 26509324.
12. Lespasio MJ, Guarino AJ, Sodhi N, Mont MA. Pain Management Associated with Total Joint Arthroplasty: A Primer. *Perm J.* 2019;23:18-169. doi: 10.7812/TPP/18-169. PMID: 30939283; PMCID: PMC6443359.
13. Blichfeldt-Eckhardt MR. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Dan Med J.* 2018 Mar;65(3):B5326. PMID: 29510808.
14. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. Vol. 27, *Surgery.* 2009. p. 507–11.
15. Long Y, Feng X, Liu H, Shan X, Ji F, Peng K. Effects of anesthetic depth on postoperative pain and delirium: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Chin Med J (Engl).* 2022 Dec 5;135(23):2805-2814. doi: 10.1097/CM9.0000000000002449. PMID: 36728598; PMCID: PMC9944713.
16. Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013 Sep;26(3):191-6. doi: 10.1055/s-0033-1351138. PMID: 24436674; PMCID: PMC3747287.
17. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, Chin V, Houle TT, Wang J. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Dec;129(6):946-958. doi: 10.1016/j.bja.2022.08.038. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36404458.
18. Ishida Y, Okada T, Kobayashi T, Funatsu K, Uchino H. Pain Management of Acute and Chronic Postoperative Pain. *Cureus.* 2022 Apr 9;14(4):e23999. doi: 10.7759/cureus.23999. PMID: 35547410; PMCID: PMC9086530.
19. Gómez M, Izquierdo CE, Mayoral Rojals V, Pergolizzi J Jr, Plancarte Sanchez R, Paladini A, Varrassi G. Considerations for Better Management of Postoperative Pain in Light of Chronic Postoperative Pain: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Apr 2;14(4):e23763. doi: 10.7759/cureus.23763. PMID: 35518528; PMCID: PMC9064707.
20. Govil N, Arora P, Parag K, Tripathi M, Garg PK, Goyal T. Postoperative acute pain management with duloxetine as compared to placebo: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain Pract.* 2023 Sep;23(7):818-837. doi: 10.1111/papr.13253. Epub 2023 May 28. PMID: 37246352.
21. Jogie J, Jogie JA. A Comprehensive Review on the Efficacy of Nerve Blocks in Reducing Postoperative Anesthetic and Analgesic Requirements. *Cureus.* 2023 May 4;15(5):e38552. doi: 10.7759/cureus.38552. PMID: 37273325; PMCID: PMC10239283.
22. Rawal N. Intrathecal opioids for the management of post-operative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023 Jun;37(2):123-132. doi: 10.1016/j.bpa.2023.01.001. Epub 2023 Jan 21. PMID: 37321761.

23. Stormholt ER, Steiness J, Derby CB, Larsen ME, Maagaard M, Mathiesen O. Glucocorticoids added to paracetamol and NSAIDs for post-operative pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Jul;67(6):688-702. doi: 10.1111/aas.14237. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36919281.
24. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med*. 2010 Dec;11(12):1859-71. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00983.x. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21040438.
25. Park R, Mohiuddin M, Arellano R, Pogatzki-Zahn E, Klar G, Gilron I. Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*. 2023 May 8;8(3):e1075. doi: 10.1097/PR9.0000000000001075. PMID: 37181639; PMCID: PMC10168527.
26. Arnstein P, van Boekel R, Booker SQ. CE: Overcoming Movement-Evoked Pain to Facilitate Postoperative Recovery. *Am J Nurs*. 2023 Jul 1;123(7):28-37. doi: 10.1097/01.NAJ.0000944916.30662.5c. PMID: 37345778; PMCID: PMC10830148.
27. Fender Z, Bleicher J, Johnson JE, Phan K, Powers D, Stoddard G, Brooke BS, Huang LC. Improving pain management and safe opioid use after surgery: A DMAIC-based quality intervention. *Surg Open Sci*. 2023 Apr 15;13:27-34. doi: 10.1016/j.sopen.2023.04.007. PMID: 37351188; PMCID: PMC10282558.
28. Santa Cruz Mercado LA, Liu R, Bharadwaj KM, Johnson JJ, Gutierrez R, Das P, Balanza G, Deng H, Pandit A, Stone TAD, Macdonald T, Horgan C, Tou SLJ, Houle TT, Bittner EA, Purdon PL. Association of Intraoperative Opioid Administration With Postoperative Pain and Opioid Use. *JAMA Surg*. 2023 Aug 1;158(8):854-864. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2009. PMID: 37314800; PMCID: PMC10267849.
29. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017 Dec;17(4):253-263. doi: 10.17245/jdapm.2017.17.4.253. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29349347; PMCID: PMC5766084.
30. Hashemi M, Dadkhah P, Taheri M, Ghasemi M, Hosseinpour A. Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injection in Patients with Lumbar Radicular Pain; Outcome Results of 2-Year Follow-Up. *Bull Emerg Trauma*. 2019 Apr;7(2):144-149. doi: 10.29252/beat-070209. PMID: 31198803; PMCID: PMC6555206.
31. Kılınçer C, Zileli M. Görsel Analog Hasta Tatmini Skalası. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2006;23(3):113-118.
32. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006 Jan;15 Suppl 1(Suppl 1):S17-24. doi: 10.1007/s00586-005-1044-x. Epub 2005 Dec 1. PMID: 16320034; PMCID: PMC3454549.
33. Dıkmen PY, Aydınlar EI, Karlıkaya G. Pain levels of examined muscles and gender differences in pain during electromyography. *Ağrı* 2015;27(2):79-82.

34. Sin B, Ternas T, Motov SM. The use of subdissociative-dose ketamine for acute pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2015 Mar;22(3):251-7. doi: 10.1111/acem.12604. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25716117.
35. Lumanauw DD, Youn S, Horeczko T, Yadav K, Tanen DA. Subdissociative-dose Ketamine Is Effective for Treating Acute Exacerbations of Chronic Pain. *Acad Emerg Med*. 2019 Sep;26(9):1044-1051. doi: 10.1111/acem.13755. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30901130.
36. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrrough JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papakostas GI, Subramaniapillai M, Thase M, Vieta E, Young AH, Zarate CA Jr, Stahl S. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33726522; PMCID: PMC9635017.
37. Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, Dursun S, Klassen LJ, Chokka P, Demas ML. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019 Oct;19(10):899-911. doi: 10.1080/14737175.2019.1640604. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31282772.
38. Buratti S, Giacheri E, Palmieri A, Tibaldi J, Brisca G, Riva A, Striano P, Mancardi MM, Nobili L, Moscatelli A. Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2023 Apr;64(4):797-810. doi: 10.1111/epi.17550. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36792542.
39. Legriel S, Oddo M, Brophy GM. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med*. 2017 Apr;43(4):543-546. doi: 10.1007/s00134-016-4501-6. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27544138.
40. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):1004-17. doi: 10.1097/0000542-200204000-00031. PMID: 11964611.
41. Nichols KA, Paciullo CA. Subdissociative Ketamine Use in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J*. 2019 Jan/Mar;41(1):15-22. doi: 10.1097/TME.000000000000222. PMID: 30702529.
42. BinKharfi M, AlSaghe A. BET 2: Safety and efficacy of low-dose ketamine versus opioids for acute pain management in the ED. *Emerg Med J*. 2019 Feb;36(2):128-129. doi: 10.1136/emermed-2019-208441.2. PMID: 30696780.

43. Kapur A, Kapur V. Conscious Sedation in Dentistry. *Ann Maxillofac Surg*. 2018 Jul-Dec;8(2):320-323. doi: 10.4103/ams.ams\_191\_18. PMID: 30693254; PMCID: PMC6327823.
44. Zorumski CF, Izumi Y, Mennerick S. Ketamine: NMDA Receptors and Beyond. *J Neurosci*. 2016 Nov 2;36(44):11158-11164. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1547-16.2016. PMID: 27807158; PMCID: PMC5148235.
45. Robson MJ, Elliott M, Seminerio MJ, Matsumoto RR. Evaluation of sigma ( $\sigma$ ) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;22(4):308-17. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.002. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21911285.
46. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jun;19(6):370-80. doi: 10.1111/cns.12099. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23575437; PMCID: PMC6493357.
47. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Apr;25(4):302-5. doi: 10.1016/s0885-3924(03)00047-2. PMID: 12691680.
48. Suleiman A, Santer P, Munoz-Acuna R, Hammer M, Schaefer MS, Wachtendorf LJ, Rumyantsev S, Berra L, Chamadia S, Johnson-Akeju O, Baedorf-Kassis EN, Eikermann M. Effects of Ketamine Infusion on Breathing and Encephalography in Spontaneously Breathing ICU Patients. *J Intensive Care Med*. 2023 Mar;38(3):299-306. doi: 10.1177/08850666221119716. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35934953.
49. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2018 Oct;70(4):879. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.
50. Andrade C. Ketamine for Depression, 5: Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jul;78(7):e858-e861. doi: 10.4088/JCP.17f11802. PMID: 28858450.
51. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Müller JP, Stingl JC. Pharmacogenetic and drug interaction aspects on ketamine safety in its use as antidepressant - implications for precision dosing in a global perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5149-5165. doi: 10.1111/bcp.15467. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35863300.
52. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci Res*. 2017 Feb 20;2(1):2-10. doi: 10.1080/20961790.2017.1285219. PMID: 30483613; PMCID: PMC6197107.

53. Dadiomov D, Lee K. The effects of ketamine on suicidality across various formulations and study settings. *Ment Health Clin*. 2019 Jan 4;9(1):48-60. doi: 10.9740/mhc.2019.01.048. PMID: 30627504; PMCID: PMC6322816.
54. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 20;12(12):CD012033. doi: 10.1002/14651858.CD012033.pub4. PMID: 30570761; PMCID: PMC6360925.
55. Jolly T, McLean HS. Use of ketamine during procedural sedation: indications, controversies, and side effects. *J Infus Nurs*. 2012 Nov-Dec;35(6):377-82. doi: 10.1097/NAN.0b013e31827068c1. PMID: 23132086.
56. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jul;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808. PMID: 29870458; PMCID: PMC6023575.
57. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2019 Mar;133(3):e208-e225. doi: 10.1097/AOG.00000000000003132. PMID: 30801474.
58. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Ketamine. 2023 Sep 15. PMID: 29999626.
59. Oughli HA, Gebara MA, Ciarleglio A, Lavretsky H, Brown PJ, Flint AJ, Farber NB, Karp JF, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Roose SP, Yang L, Butters MA, Lenze EJ. Intravenous Ketamine for Late-Life Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study of Tolerability, Safety, Clinical Benefits, and Effect on Cognition. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023 Mar;31(3):210-221. doi: 10.1016/j.jagp.2022.11.013. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36529623; PMCID: PMC10839705.
60. Bylund W, Delahanty L, Cooper M. The Case of Ketamine Allergy. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017 Oct 3;1(4):323-325. doi: 10.5811/cpcem.2017.7.34405. PMID: 29849335; PMCID: PMC5965205.
61. Valadkhani S, Radmard F, Saeedi M, Farnia MR. Acute Angioedema in a Patient Who Received Ketamine and Succinylcholine: A Case Report. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Sep 20;129(18):2264. doi: 10.4103/0366-6999.189907. PMID: 27625106; PMCID: PMC5022355.
62. Singh TSS, Elahi F, Cheney B. Ketamine-induced QTc interval prolongation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Jan-Mar;33(1):136-138. doi: 10.4103/0970-9185.173335. PMID: 28413297; PMCID: PMC5374824.

63. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP, Trupp RJ, Lindenfeld J; American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):e32-69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000426. Epub 2016 Jul 11. Erratum in: *Circulation*. 2016 Sep 20;134(12):e261. PMID: 27400984.
64. Nagdeve NG, Yaddanapudi S, Pandav SS. The effect of different doses of ketamine on intraocular pressure in anesthetized children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006 Jul-Aug;43(4):219-23. doi: 10.3928/01913913-20060701-03. PMID: 16915900.
65. Nguyen TT, Baker B, Ferguson JD. Allergic Reaction to Ketamine as Monotherapy for Procedural Sedation. *J Emerg Med*. 2017 Apr;52(4):562-564. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.020. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27769614.
66. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, Gan TJ, McEvoy MD, Miller TE; Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg*. 2020 Jun;130(6):1572-1590. doi: 10.1213/ANE.0000000000004641. PMID: 32022748; PMCID: PMC7379173.
67. Kobayashi NHC, Farias SV, Luz DA, Machado-Ferraro KM, Conceição BCD, Silveira CCMD, Fernandes LMP, Cartágenes SC, Ferreira VMM, Fontes-Júnior EA, Maia CDSF. Ketamine plus Alcohol: What We Know and What We Can Expect about This. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 15;23(14):7800. doi: 10.3390/ijms23147800. PMID: 35887148; PMCID: PMC9323326.
68. Katz RB, Toprak M, Wilkinson ST, Sanacora G, Ostroff R. Concurrent use of ketamine and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression: A letter to the editor. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 Sep-Oct;54:62-64. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2018.05.007. Epub 2018 May 22. PMID: 30100209; PMCID: PMC6292194.
69. Uemura J, Yamashita S, Kurokawa K, Yagita Y, Inoue T. [Nonconvulsive Status Epilepticus Associated with Theophylline: A Case Report]. *Brain Nerve*. 2021 Mar;73(3):283-288. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416201753. PMID: 33678620.
70. Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginestet C, McCutcheon R, Brugger S, Driesen N, Ranganathan M, D'Souza DC, Taylor M, Krystal JH, Howes OD. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e204693. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4693. PMID: 32437573; PMCID: PMC7243091.
71. Groth CM, Droege CA, Connor KA, Kaukeinen K, Acquisto NM, Chui SHJ, Cucci MD, Dixit D, Flannery AH, Gustafson KA, Glass NE, Horng H, Heavner MS, Kinney J, Kruer

- RM, Peppard WJ, Sarangarm P, Sikora A, Viswesh V, Erstad BL. Multicenter Retrospective Review of Ketamine Use in the ICU. *Crit Care Explor.* 2022 Feb 10;4(2):e0633. doi: 10.1097/CCE.0000000000000633. PMID: 35187497; PMCID: PMC8843366.
72. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7. PMID: 32328972; PMCID: PMC7223585.
73. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014 Dec;28(6):821-7. doi: 10.1007/s00540-014-1845-3. Epub 2014 May 24. PMID: 24859931.
74. Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett.* 2013 Jun 20;220(1):53-60. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.03.030. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566897.
75. Kalopita K, Armakolas A, Philippou A, Zarros A, Angelogianni P. Ketamine-induced neurotoxicity in neurodevelopment: A synopsis of main pathways based on recent *in vivo* experimental findings. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021 Jan-Mar;37(1):37-42. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_415\_19. Epub 2021 Apr 10. PMID: 34103820; PMCID: PMC8174420.
76. Chergn CH, Wong CS. Ketamine-induced emergence reactions after desflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Feb;24(2):200-1. doi: 10.1017/S0265021506001773. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17038218.
77. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ketamine. 2018 Apr 25. PMID: 31643659.
78. Warner LL, Smischney N. Accidental Ketamine Overdose on Induction of General Anesthesia. *Am J Case Rep.* 2018 Jan 3;19:10-12. doi: 10.12659/ajcr.906205. PMID: 29295971; PMCID: PMC5759748.
79. Chaves TV, Wilffert B, Sanchez ZM. Overdoses and deaths related to the use of ketamine and its analogues: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2023 Mar 4;49(2):141-150. doi: 10.1080/00952990.2022.2132506. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36410032.
80. McLaughlin M, Marik PE. Dexmedetomidine and delirium in the ICU. *Ann Transl Med.* 2016 Jun;4(11):224. doi: 10.21037/atm.2016.05.44. PMID: 27385042; PMCID: PMC4916356.
81. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, Katznelson R. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A

Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):362-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000951. PMID: 26575144.

82. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):775. PMID: 26975647.
83. Zhang DF, Su X, Meng ZT, Li HL, Wang DX, Xue-Ying Li, Maze M, Ma D. Impact of Dexmedetomidine on Long-term Outcomes After Noncardiac Surgery in Elderly: 3-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):356-363. doi: 10.1097/SLA.0000000000002801. PMID: 29742525.
84. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):801-7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000361. PMID: 24988068.
85. Goucher Miranda H, Krystal AD, Fierro MA. Nocturnal Dexmedetomidine in Nonintubated, Critically Ill Patients: Sleep or Sedation? *Anesthesiology*. 2017 Aug;127(2):397-398. doi: 10.1097/ALN.0000000000001721. PMID: 28719531.
86. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha_2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312-22. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb. PMID: 22546966.
87. Chan IA, Maslany JG, Gorman KJ, O'Brien JM, McKay WP. Dexmedetomidine during total knee arthroplasty performed under spinal anesthesia decreases opioid use: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016 May;63(5):569-76. doi: 10.1007/s12630-016-0597-y. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26830642.
88. Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, Fernández L, Cederholm SK, McMurry TL, Durieux ME. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain After Major Spine Surgery. *Anesth Analg*. 2016 May;122(5):1646-53. doi: 10.1213/ANE.0000000000001226. PMID: 27003917.
89. Kim SY, Kim JM, Lee JH, Song BM, Koo BN. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *Br J Anaesth*. 2013 Aug;111(2):222-8. doi: 10.1093/bja/aet056. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23524149.
90. Patel A, Davidson M, Tran MC, Quraishi H, Schoenberg C, Sant M, Lin A, Sun X. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth*

Analg. 2010 Oct;111(4):1004-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ee82fa. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20705788.

91. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M; and the Dexlirium Writing Group; Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A, Rock P. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017 Aug 16;152(8):e171505. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1505. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28593326; PMCID: PMC5831461.
92. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One.* 2015 Sep 10;10(9):e0137312. doi: 10.1371/journal.pone.0137312. PMID: 26355598; PMCID: PMC4565585.
93. Andersen JH, Grevstad U, Siegel H, Dahl JB, Mathiesen O, Jæger P. Does Dexmedetomidine Have a Perineural Mechanism of Action When Used as an Adjuvant to Ropivacaine?: A Paired, Blinded, Randomized Trial in Healthy Volunteers. *Anesthesiology.* 2017 Jan;126(1):66-73. doi: 10.1097/ALN.0000000000001429. PMID: 27792047.
94. Koyyalamudi V, Sen S, Patil S, Creel JB, Cornett EM, Fox CJ, Kaye AD. Adjuvant Agents in Regional Anesthesia in the Ambulatory Setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jan;21(1):6. doi: 10.1007/s11916-017-0604-1. PMID: 28210917.
95. Correction to: Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Sep 20;134(12):e261. doi: 10.1161/CIR.0000000000000449. Erratum for: *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):e32-69. PMID: 27647303.
96. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Aug;21(4):457-61. doi: 10.1097/ACO.0b013e328305e3ef. PMID: 18660652.
97. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis. *Indian J Anaesth.* 2012 Nov;56(6):542-6. doi: 10.4103/0019-5049.104571. PMID: 23325938; PMCID: PMC3546240.
98. Gupta N, Rath GP, Prabhakar H, Dash HH. Effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative recovery profile of children undergoing surgery for spinal dysraphism. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Jul;25(3):271-8. doi: 10.1097/ANA.0b013e31828cb6c0. PMID: 23519371.
99. Park JK, Cheong SH, Lee KM, Lim SH, Lee JH, Cho K, Kim MH, Kim HT. Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesthesiol.* 2012 Nov;63(5):436-40. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.436. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23198038; PMCID: PMC3506854.

100. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999 Aug;82(2):111-125. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00044-5. PMID: 10467917.
101. Ngwenyama NE, Anderson J, Hoernschemeyer DG, Tobias JD. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth*. 2008 Dec;18(12):1190-5. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02787.x. PMID: 19076573.
102. Efe Mercanoglu E, Girgin Kelebek N, Turker G, Aksu H, Ozgur M, Karakuzu Z, Turkcan S, Ozcan B. Comparison of the Effect of Ketamine and Dexmedetomidine Combined with Total Intravenous Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy Procedures: A Prospective Randomized Controlled Study. *Int J Clin Pract*. 2022 Jul 21;2022:1878705. doi: 10.1155/2022/1878705. PMID: 35936068; PMCID: PMC9334052.
103. Khalil BNM, Elderh MSH, Khaja MAR, El-Shaer AN, Ali BEEH, Taimah MOA. Perioperative use of ketamine infusion versus dexmedetomidine infusion for analgesia in obese patients undergoing bariatric surgery: a double-blinded three-armed randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Apr 1;23(1):108. doi: 10.1186/s12871-023-02059-3. PMID: 37005580; PMCID: PMC10067154.
104. Garg N, Panda NB, Gandhi KA, Bhagat H, Batra YK, Grover VK, Chhabra R. Comparison of Small Dose Ketamine and Dexmedetomidine Infusion for Postoperative Analgesia in Spine Surgery--A Prospective Randomized Double-blind Placebo Controlled Study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016 Jan;28(1):27-31. doi: 10.1097/ANA.000000000000193. PMID: 26018671.
105. Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM, Gouda NM, Altemyatt S. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anaesthesiol*. 2007 Oct;19(3):537-51. PMID: 18044282.
106. Atashkhoyi S, Negargar S, Hatami-Marandi P. Effects of the addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia during diagnostic gynaecological laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):247-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.026. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870189.
107. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, Skrivanek G, Macaluso A, Shah M, Provost DA. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1741-8. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c47c. PMID: 18499604.
108. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018 Apr 20;18(1):44. doi: 10.1186/s12871-018-0508-6. PMID: 29678158; PMCID: PMC5910570.

109. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9147. doi: 10.1097/MD.00000000000009147. PMID: 29390443; PMCID: PMC5758145.
110. Mehta SD, Smyth D, Vasilopoulos T, Friedman J, Sappenfield JW, Alex G. Ketamine infusion reduces narcotic requirements following gastric bypass surgery: a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2021 Apr;17(4):737-743. doi: 10.1016/j.soard.2020.11.027. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33451962.
111. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006 Jul;53(7):646-52. doi: 10.1007/BF03021622. PMID: 16803911.
112. Ghaedi, Mojtaba ve diğeri. "Genel anestezi ile laparoskopik kolesistektomi ameliyatında hemodinamik stabilitenin korunmasında ketamin ve deksmedetomidinin karşılaştırılması: çift kör, randomize bir klinik çalışma." *Pars Tıp Bilimleri Dergisi* 20.4 (2023): 1-7.